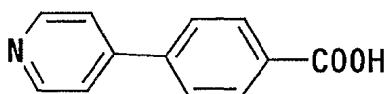


$J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$ ),  $7.42$  ( $1\text{H}$ , d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ),  $7.69$  ( $1\text{H}$ , d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ ),  $8.30$  ( $0.4\text{H}$ , s),  $8.36$  ( $0.4\text{H}$ , d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ),  $8.43$  ( $0.6\text{H}$ , d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ),  $11.75$  ( $0.6\text{H}$ , s),  $11.78$  ( $0.4\text{H}$ , s).

[参考例 237] 4-(ピリジン-4-イル)安息香酸 塩酸塩

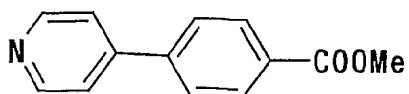


4-ブロモピリジン 塩酸塩 ( $11.7 \text{ g}$ ) と 4-カルボキシフェニルボロン酸 ( $10.0 \text{ g}$ ) をトルエン ( $250 \text{ ml}$ ) - 水 ( $250 \text{ ml}$ ) の混合溶媒に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) ( $5.0 \text{ g}$ ) と無水炭酸ナトリウム ( $25.4 \text{ g}$ ) を順次加えて、 $120^\circ\text{C}$  で 19 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、酢酸 エチル エステルを加え、水で抽出し、水層に濃塩酸を加えて酸性にした。水層を酢酸 エチル エステルで洗浄した後、水層を濃縮して析出する固体をろ取し、標題化合物 ( $8.37 \text{ g}$ ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :  $8.11$  ( $2\text{H}$ , d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ),  $8.14$  ( $2\text{H}$ , d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ),  $8.35$  ( $2\text{H}$ , d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ),  $8.97$  ( $2\text{H}$ , d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ :  $200$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 238] 4-(ピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル

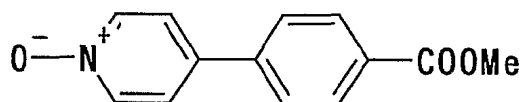


参考例 237 で得た化合物 ( $12.4 \text{ g}$ ) をメタノール ( $200 \text{ ml}$ ) に溶解し、室温で濃硫酸 ( $5 \text{ ml}$ ) を加えて 3 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸 エチル エステル

で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さにヘキサンを加えて固化し、標題化合物（9.86 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.96 (3H, s), 7.54 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 7.71 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.16 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.71 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ).

[参考例239] 4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ピリジン N-オキシド

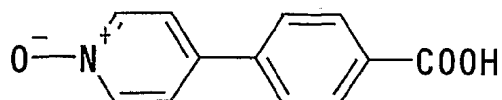


参考例238で得た化合物（1.49 g）を塩化メチレン（30 ml）に溶解し、70% m-クロロ過安息香酸（3.46 g）を加え、室温で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物（1.33 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$ : 3.88 (3H, s), 7.86 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.94 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.05 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.30 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 230 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例240] 4-(4-カルボキシフェニル)ピリジン N-オキシド

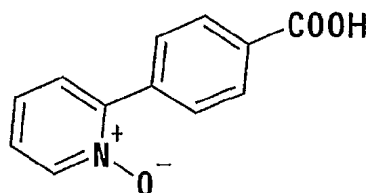


参考例239で得た化合物（802 mg）をジオキサン（20 ml）に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液（5 ml）を加え、1時間還流した後、室温で2時間攪拌した。1規定塩酸水溶液（5 ml）を加えて中和し、さらに水（5 ml

)を加えて、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (627mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 7.85 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.91 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.03 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.30 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ).

[参考例241] 2-(4-カルボキシルフェニル)-1-ピリジン N-オキシド

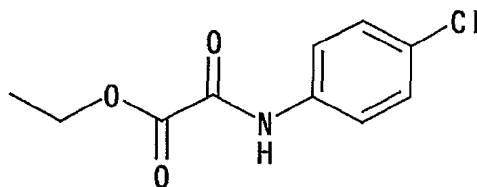


2-ブロモピリジンより、参考例237、238、239、240と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.41-7.45 (2H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 7.94 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.02 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.34-8.38 (1H, m), 13.09 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 216 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例242] 2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソ酢酸 エチル エステル



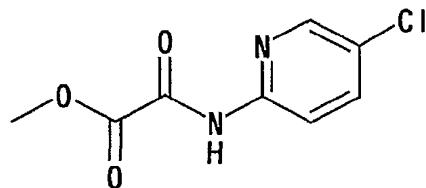
4-クロロアニリン (1.16g) と塩化メチレン (26ml) の溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (1.52ml)、クロロオキソ酢酸 エチル エステル (1.11ml) を順次加え、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液を加え分液操作後、有機層を10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮した後、残渣にヘキサンを加えて結晶を析出させ、ろ取、乾燥し、標題化合物（1.89 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.42 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.86 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 228 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例243] 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル



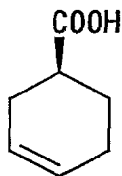
2-アミノ-5-クロロピリジン（1.16 g）およびトリエチルアミン（1.51 ml）を塩化メチレン（26 ml）に溶解し、氷冷下にクロロオキソ酢酸 エチル エステル（1.10 ml）を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル=3：1）で精製した。得られた淡黄色固体をメタノール（20 ml）に溶解し、50℃で11時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し析出した結晶をろ取、乾燥して標題化合物（0.43 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.73 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 9.39 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 215 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .



[参考例 2 4 4] (1 S) - 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸

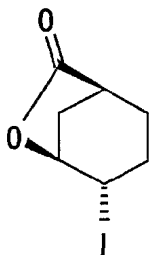


(1 S) - 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸の (R) - (+) -  $\alpha$  - メチルベンジルアミン塩 (J. Am. Chem. Soc., 1978 年, 100 巻, 5199 - 5203 頁) (95.0 g) を酢酸 エチル エステル (1.6 l) および 2 規定塩酸 (1.6 l) に溶解し、有機層を分取後、水層を酢酸 エチル エステル (500 ml  $\times$  2 回) で抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水 (300 ml  $\times$  2 回) で洗浄し、有機層を分取した。水層を酢酸 エチル エステル (200 ml) で抽出後、有機層を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し。すべての有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮して標題化合物 (48.3 g) を得た。

$[\alpha]^{25}_D = -10.4^\circ$  ( $c = 1$ , クロロホルム) .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.66 - 1.77 (1H, m), 2.00 - 2.20 (3H, m), 2.20 - 2.38 (2H, m), 2.57 - 2.65 (1H, m), 5.65 - 5.75 (2H, m) .

[参考例 2 4 5] (1 S, 4 S, 5 S) - 4 - ヨード - 6 - オキサビシクロ [3.2.1] オクタン - 7 - オン



参考例 2 4 4 で得た化合物 (48.0 g)、塩化メチレン (580 ml)、ヨ

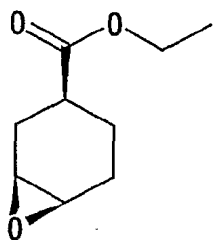
ウ化カリウム（82.1 g）、炭酸水素ナトリウム（42.0 g）および水（530 ml）の混合物に、内温5℃でヨウ素（125.4 g）を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に1規定チオ硫酸ナトリウム水溶液（800 ml）を加えた後、塩化メチレン（1 L、500 ml）で抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液（300 ml）、水（500 ml）および飽和食塩水（300 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。析出した結晶をろ取し、ヘキサンで洗浄後、乾燥して標題化合物（89.5 g）を得た。

融点：130–131℃.

$[\alpha]^{25}_D = -41^\circ$  ( $c = 1$ , クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.78–1.96 (2H, m), 2.12 (1H, dd,  $J = 16.5 \text{ Hz}, 5.2 \text{ Hz}$ ), 2.35–2.50 (2H, m), 2.65–2.70 (1H, m), 2.80 (1H, d,  $J = 12.2 \text{ Hz}$ ), 4.45–4.55 (1H, m), 4.77–4.87 (1H, m).

[参考例246] (1S, 3S, 6R)–7–オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン–3–カルボン酸 エチル エステル



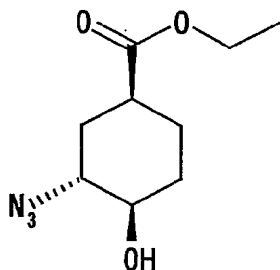
参考例245で得た化合物（89.3 g）のエタノール（810 ml）懸濁液に室温で攪拌しながら2規定水酸化ナトリウム水溶液（213 ml）を加えて3時間攪拌した。反応液を35℃の浴温上で減圧濃縮し、得られた油状物に水（500 ml）を加え、塩化メチレン（500 ml および 300 ml）で抽出した。有機層を水（300 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサ

ン：酢酸 エチル エステル＝８５：１５）で精製して標題化合物（４１．３ｇ）を得た。

$[\alpha]^{25}_D = -58^\circ$  ( $c=1$ , クロロホルム) .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．２５ (３H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ) , １．５０－１．７０ (２H, m) , １．７１－１．８２ (１H, m) , ２．０８－２．２８ (４H, m) , ３．１６ (２H, s) , ４．１２ (２H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ) .

〔参考例２４７〕 (１S, ３R, ４R)－３－アジド－４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



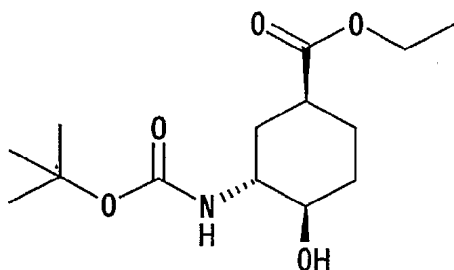
参考例２４６で得た化合物（４１．０ｇ）、N, N－ジメチルホルムアミド（３００m l）、塩化アンモニウム（１９．３ｇ）およびアジ化ナトリウム（２３．５ｇ）の混合物を７６℃で１３時間攪拌した。不溶物をろ取後、ろ液を乾固することなく減圧濃縮し、残留物に先のろ取物を加えて、水（５００m l）に溶解した。酢酸 エチル エステル（５００m l、３００m l）で抽出し、水洗、飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標題化合物（５１．５ｇ）を得た。

$[\alpha]^{25}_D = +8^\circ$  ( $c=1$ , クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．２８ (３H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ) , １．３７－１．６４ (３H, m) , １．８６－１．９５ (１H, m) , ２．０４－２．１６ (１H, m) , ２．３２－２．４１ (１H, m) , ２．４４ (１H, br. s) , ２．６８－２．７８ (１H, m) , ３．４５－３．６０ (２H, m) , ４．

1.7 (2H, q,  $J=7.1$  Hz).

[参考例248] (1S, 3R, 4R) - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

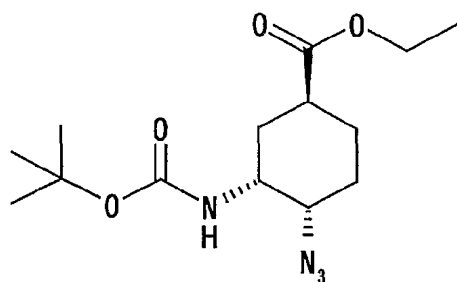


参考例247で得た化合物 (51.2 g)、ジ-tert-ブチルジカルボナート (68.1 g)、5%パラジウム炭素 (5.0 g) および酢酸 エチル エステル (1000 ml) の混合物を、水素圧 (7 kg/cm<sup>2</sup>) 下、室温で終夜攪拌した。反応液をろ過し、濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=4:1→3:1) で精製した。ヘキサンから結晶化して、標題化合物 (46.9 g) を得た。さらに、母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:1) で精製して標題化合物 (6.74 g) を得た。

$[\alpha]^{25}_D = +25^\circ$  ( $c=1$ , クロロホルム)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.38-1.57 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.86-1.95 (1H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.29-2.39 (1H, m), 2.61-2.68 (1H, m), 3.34 (1H, br. s), 3.39-3.48 (1H, m), 3.53-3.64 (1H, m), 4.10-4.24 (2H, m), 4.54 (1H, br. s)。

[参考例249] (1S, 3R, 4S) - 4 - アジド - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

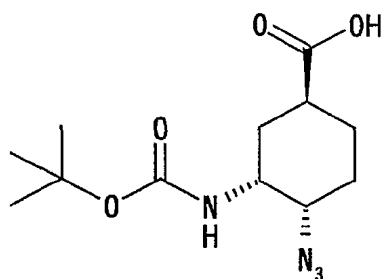


参考例 248 で得た化合物 (53.5 g)、塩化メチレン (500 ml) およびトリエチルアミン (130 ml) の溶液に、 $-10^{\circ}\text{C}$  ~  $-15^{\circ}\text{C}$  で塩化メタンスルホニル (42 ml) を 20 分間かけて滴下した。2 時間を要して室温まで昇温し、2 時間攪拌した。反応液に 0.5 規定塩酸 (800 ml) を  $0^{\circ}\text{C}$  で滴下して酸性とし、塩化メチレン (500 ml、300 ml) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた結晶を N, N-ジメチルホルムアミド (335 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (60.5 g) を加え、 $67^{\circ}\text{C}$  ~  $75^{\circ}\text{C}$  で 16 時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧濃縮して 250 ml の溶媒を留去した。残留物と先のろ取物を合わせて、水 (500 ml) に溶解し、酢酸 エチル エステル (11 および 300 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (400 ml、200 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 4 : 1) で精製して標題化合物 (18.4 g) を得た。

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +62^{\circ}$  ( $c = 1$ , クロロホルム)。

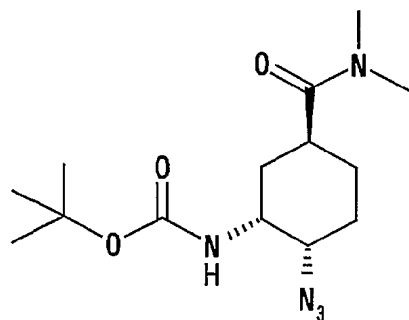
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 1.35 – 2.00 (15H, s), 2.60 – 2.68 (1H, m), 3.80 – 3.96 (2H, m), 4.15 (2H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 4.61 (1H, br. s)。

[参考例 250] (1S, 3R, 4S)-4-アジド-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸



参考例 249 で得た化合物 (1.0 g) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に、水酸化リチウム (102 mg) および水 (5 ml) を加え、17 時間攪拌した後、さらに水酸化リチウム (50 mg) を加えて 4 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (6.3 ml) を加えて、酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、標題化合物 (980 mg) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30–2.20 (6H, m), 1.45 (9H, s), 2.70–2.80 (1H, m), 3.94 (2H, br. s), 4.73 (1H, br. s).

[参考例 251] (1R, 2S, 5S) – 2 – アジド – 5 – [(ジメチルアミノ)カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

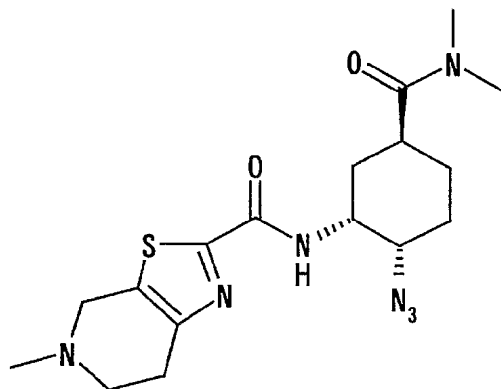


参考例 250 で得た化合物 (4.77 g) を塩化メチレン (150 ml) に溶解し、ジメチルアミン 塩酸塩 (3.26 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (4.60 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (3.24 g) および N-メチルモルホリン (8.09 g) を加えて、室温で 18 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液を加えて分液した後、有機層を乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝１：５０）で精製し、標題化合物（４．９０ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : １．３０－１．９０（４Ｈ，ｍ），１．４５（９Ｈ，ｓ），１．９７－２．１８（２Ｈ，ｍ），２．７５－２．８５（１Ｈ，ｍ），２．９２（３Ｈ，ｓ），３．０２（３Ｈ，ｓ），３．６８－３．８０（１Ｈ，ｍ），４．０５－４．２０（１Ｈ，ｍ），４．５５－４．７５（１Ｈ，ｍ）．

〔参考例２５２〕  $N$ －{（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－２－アジド－５－〔（ジメチルアミノ）カルボニル〕シクロヘキシル}－５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ〔５，４－ $c$ 〕ピリジン－２－カルボキサミド

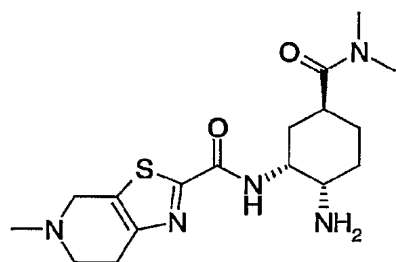


参考例２５１で得た化合物（９．１３ｇ）を塩化メチレン（１００ｍｌ）に溶解し、塩酸エタノール溶液（１００ｍｌ）を加えて室温で１分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣を $N,N$ －ジメチルホルムアミド（２００ｍｌ）に溶解し、参考例１０で得た化合物（７．７５ｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物（４．４７ｇ）および１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド 塩酸塩（１１．２ｇ）、トリエチルアミン（２．０２ｍｌ）を加えて室温で一晩攪拌した。さらに、参考例１０で得た化合物（２．３８ｇ）および１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド 塩酸塩（５．６０ｇ）を加えて３日間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、

残渣に塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝４７：３）により精製し、標題化合物（７．３８ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : １．７２－１．９７（４Ｈ，ｍ），２．１０－２．２７（２Ｈ，ｍ），２．５１（３Ｈ，ｓ），２．７７－３．０５（１１Ｈ，ｍ），３．６８（１Ｈ，ｄ， $J=15.4\text{Hz}$ ），３．７４（１Ｈ，ｄ， $J=15.4\text{Hz}$ ），３．８６－３．９３（１Ｈ，ｍ），４．５４－４．６０（１Ｈ，ｍ），７．２５（１Ｈ，ｄ， $J=7.6\text{Hz}$ ）。

〔参考例２５３〕  $N$ －{（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－２－アミノ－５－〔（ジメチルアミノ）カルボニル〕シクロヘキシル}－５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ〔５，４－ $c$ 〕ピリジン－２－カルボキサミド



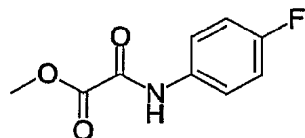
参考例２５２で得た化合物（９．０ｇ）のメタノール（３００ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（６．０ｇ）を加え、水素４気圧下、室温にて１１時間激しく攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮して、標題化合物（７．６７ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : １．４２－１．５４（１Ｈ，ｍ），１．６６－１．８９（５Ｈ，ｍ），２．３０－２．４０（１Ｈ，ｍ），２．５１（３Ｈ，ｓ），２．６８－３．０５（６Ｈ，ｍ），２．９２（３Ｈ，ｓ），３．００（３Ｈ，ｓ），３．１０－３．１８（１Ｈ，ｍ），３．６５－３．７７（２Ｈ，ｍ），４．２１－４．２８（１Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｄ， $J=6.1\text{Hz}$ ）。

〔参考例２５４〕 ２－（４－フルオロアニリノ）－２－オキソ酢酸 メチル エ



ステル

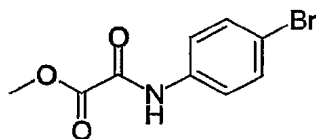


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-フルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 7.00–7.14 (2H, m), 7.55–7.68 (2H, m), 8.85 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 198 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 2 5 5] 2-(4-ブロモアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル

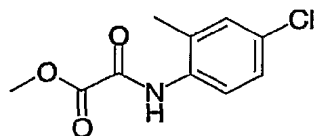


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-ブロモアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 7.49 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 258  $\text{M}^+$ .

[参考例 2 5 6] 2-(4-クロロ-2-メチルアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル



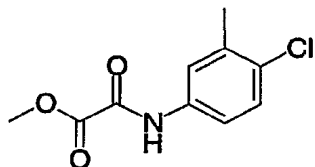
参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-メチルアニリ

ンとクロロオキシ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.31 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.15–7.30 (2H, m), 7.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, br).

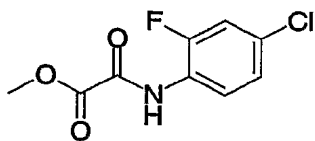
MS (FAB)  $m/z$ : 228 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 257] 2-[(4-クロロ-3-メチルアニリノ)-2-オキシ酢酸  
メチル エステル



参考例 242 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-3-メチルアニリンとクロロオキシ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.39 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.33 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=12.5, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 8.81 (1H, br. s). MS (ESI)  $m/z$ : 228 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 258] 2-(4-クロロ-2-フルオロアニリノ)-2-オキシ酢酸  
メチル エステル



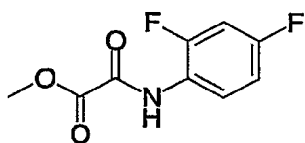
参考例 242 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロアニリンとクロロオキシ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.15–7.24 (2H, m), 8.33 (1H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 9.05 (1H, br. s).

).

MS (ESI)  $m/z$ : 232 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 259] 2-(2,4-ジフルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル

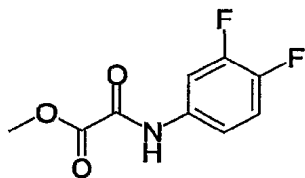


参考例 242に記載された方法と同様にして、2,4-ジフルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 6.87-7.00 (2H, m), 8.29-8.38 (1H, m), 8.99 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 215 M<sup>+</sup>.

[参考例 260] 2-[(3,4-ジフルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル

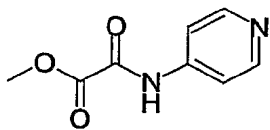


参考例 242に記載された方法と同様にして、3,4-ジフルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 7.10-7.28 (2H, m), 7.67-7.78 (1H, m), 8.83 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 215 M<sup>+</sup>.

[参考例 261] 2-オキソ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)酢酸 メチル エステル

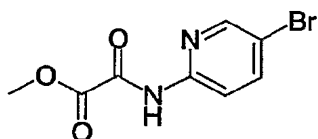


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-アミノピリジンとクロロオキシ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.58 (2H, dd,  $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.60 (2H, dd,  $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 9.04 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 181 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 2 6 2] 2-[(5-ブロモピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキシ酢酸 メチル エステル

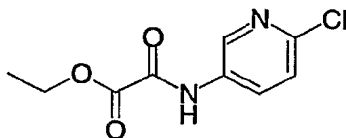


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-ブロモピリジンとクロロオキシ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.87 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.38 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 259  $\text{M}^+$ .

[参考例 2 6 3] 2-[(6-クロロピリジン-3-イル) アミノ]-2-オキシ酢酸 エチル エステル

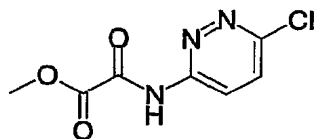


5-アミノ-2-クロロピリジン (386 mg) を N, N-ジメチルホルムア

ミド (8 m l) に溶解し、2-エトキシ-2-オキソ酢酸 カリウム塩 (469 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (863 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (203 mg) を加え、室温で2日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮した後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=2：1) で精製し、標題化合物を含む残渣 (200 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.44 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 9.03 (1H, br. s).

[参考例264] 2-[(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル

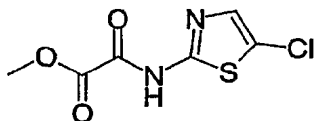


3-アミノ-6-クロロピリダジン (516 mg) をピリジン (26 m l) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (665  $\mu$  l)、クロロオキソ酢酸 メチル エステル (441  $\mu$  l) を順次加え、室温で14時間攪拌した。反応液に水を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (748 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.03 (3H, s), 7.59 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 9.88 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 215  $\text{M}^+$ .

〔参考例 2 6 5〕 2-〔(5-クロロチアゾール-2-イル) アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル

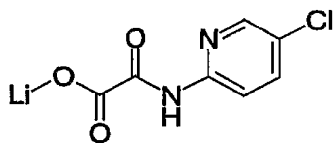


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-クロロチアゾールとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.02 (3H, s), 7.48 (1H, s), 11.03 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 221 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

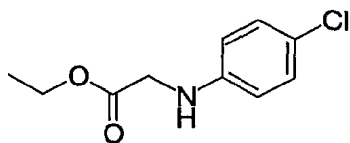
〔参考例 2 6 6〕 2-〔(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩



参考例 2 4 3 で得た化合物 (1.12 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、水 (5.0 ml) 及び水酸化リチウム (128 mg) を室温にて加え、5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた白色固体にヘキサン (30 ml) を加え 30 分間攪拌し、固体を濾取後、乾燥し標題化合物 (1.02 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.90 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 10.18 (1H, s).

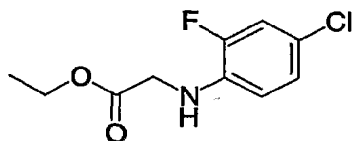
〔参考例 2 6 7〕 2-(4-クロロアニリノ) 酢酸 エチル エステル



4-クロロアニリン（2.0 g）をアセトニトリル（20 ml）に溶解し、ブ  
ロモ酢酸 エチル エステル（2.1 g）、炭酸カリウム（2.2 g）を加え、  
60℃で2日間撹拌した。反応液をセライトパッドを通じて濾過し、濾液を減圧  
下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：  
クロロホルム＝2：1）で精製し、標題化合物（2.3 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.86 (2H, s), 4.24 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.26–4.35 (1H, m), 6.53 (2H, dd,  $J=6.6, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.14 (2H, dd,  $J=6.6, 2.2\text{ Hz}$ ).

〔参考例268〕 2-(4-クロロ-2-フルオロアニリノ)酢酸 エチル エ  
ステル

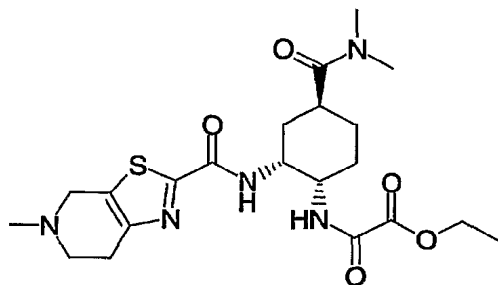


参考例267に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロアニ  
リンとブロモ酢酸 エチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.91 (2H, s), 4.22 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.42–4.51 (1H, m), 6.49 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, dt,  $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=11.3, 2.5\text{ Hz}$ ).

〔参考例269〕 2-[[(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カル  
ボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[

5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) アミノ] -2-オキソ酢酸 エチル エステル



参考例 253 で得た化合物 (1.5 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、2-エトキシ-2-オキソ酢酸 カリウム塩 (962 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.18 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (277 mg) を加え、室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=47:3) により精製し、標題化合物 (1.13 g) を得た。

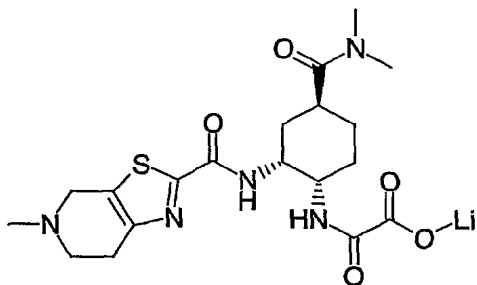
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.55-2.15 (6H, m), 2.52 (3H, s), 2.77-2.89 (3H, m), 2.94 (5H, br. s), 3.06 (3H, s), 3.71 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 3.73 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 4.06-4.13 (1H, m), 4.32 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.60-4.63 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 466 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 270] 2-[[(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ]



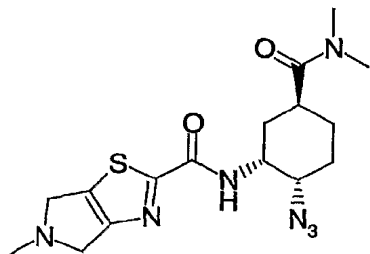
5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) アミノ] -2-オキソ酢酸 リチウム塩



参考例 269 で得た化合物 (1.13 g) をテトラヒドロフラン (20 ml)、メタノール (10 ml)、水 (10 ml) に溶解し、水酸化リチウム (58 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (1.10 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.41–1.73 (4H, m), 2.00–2.07 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.74–2.99 (11H, m), 3.67 (2H, s), 3.82–3.88 (1H, m), 4.28–4.30 (1H, m), 8.66–8.70 (2H, m).

[参考例 271] N-{(1R, 2S, 5S)-2-アジド-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボキサミド

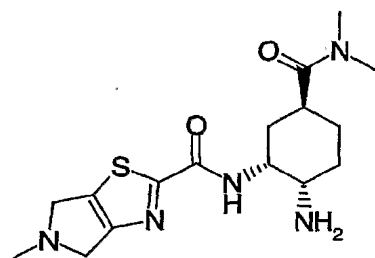


参考例 252 に記載された方法と同様にして、参考例 293 で得た化合物と参考例 251 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.73–1.87 (4H, m), 2.11–2.20 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.85–2.90 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.90–4.10 (5H, m), 4.57–4.62 (1H, m), 7.20–7.22 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 378 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

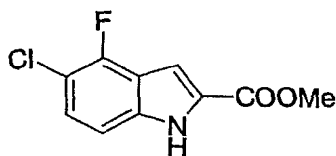
[参考例 272] N-{(1R, 2S, 5S)-2-アミノ-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボキサミド



参考例 253に記載された方法と同様にして、参考例 271で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67–1.97 (6H, m), 2.36–2.40 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.07–3.18 (1H, m), 3.92–3.95 (2H, m), 4.02–4.06 (2H, m), 4.23–4.26 (1H, m), 7.50–7.52 (1H, m).

[参考例 273] 5-クロロ-4-フルオロインドール-2-カルボン酸 メチル エステル

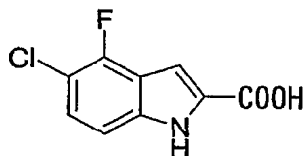


アルゴン雰囲気下0℃で水素化ナトリウム（60%含有，4.7g）にエタノール（100ml）を加え10分間撹拌した。反応液に2-ニトロプロパン（11ml）を加え10分間撹拌後、1-（ブロモメチル）-3-クロロ-2-フルオロベンゼン（10g）を加え室温で3.5時間撹拌した。沈殿を濾去し濾液を減圧下濃縮した。残さをジエチルエーテルと水に分配し、有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン=3：7）で精製し、粗製の3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド（5.5g）を淡黄色油状化合物として得た。アルゴン雰囲気下0℃で水素化ナトリウム（60%含有，1.6g）にメタノール（20ml）を加え10分間撹拌した。反応液を-20℃に冷却し粗製の3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド（5.5g）と2-アジド酢酸 メチル エステル（5.0g）のメタノール（10ml）溶液を20分間以内に加えた。反応液を0℃に昇温して2.5時間撹拌し、水（40ml）を加えた。反応液を減圧下濃縮し、残さを塩化メチレン酢酸 エチル エステル混液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：ヘキサン=3：17）で精製し、粗製の2-アジド-3-〔（3-クロロ-2-フルオロ）フェニル〕アクリル酸 メチル エステル（2.6g）を得た。これをキシレン（50ml）に溶解し130-140℃で3時間撹拌した。反応液を濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製した後、ジエチルエーテル-ヘキサンで結晶化させ標題化合物（440mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.08 (3H, s), 7.20 (1H, s), 7.31-7.38 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 228 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

〔参考例274〕 5-クロロ-4-フルオロインドール-2-カルボン酸

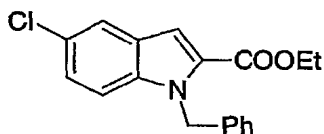


参考例 273 で得た化合物 (440 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し水酸化リチウム (160 mg) の水溶液 (5 ml) を加え室温で 3 時間撹拌した。反応液に水酸化リチウム (240 mg) の水溶液 (5 ml) を追加し、室温で更に 1 時間撹拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残さを 1 規定塩酸水溶液で中和し酢酸 エチル エステルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 (390 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.79 (1H, s), 7.16–7.26 (2H, m)

MS (FAB)  $m/z$ : 214 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 275] 1-ベンジル-5-クロロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル

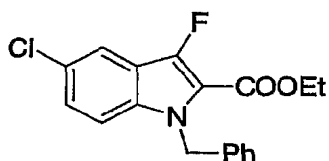


5-クロロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル (1.4 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2.9 g) と塩化ベンジル (2.4 ml) を加えて、浴温 100℃ で 1.5 時間加熱撹拌した。減圧下反応液を濃縮し、残さを氷水に注ぎ酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル: ヘキサ

ン＝１：１９）で精製し、ジエチルエーテル－ヘキサンから結晶化させ標題化合物（１．６ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．３６（３Ｈ，ｔ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），４．３３（２Ｈ，ｑ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），５．８３（２Ｈ，ｓ），７．００－７．０２（２Ｈ，ｄ），７．２０－７．３８（６Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｄ， $J=1.7\text{ Hz}$ ）。

〔参考例２７６〕 １－ベンジル－５－クロロ－３－フルオロインドール－２－カルボン酸 エチル エステル

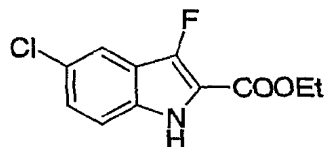


参考例２７５で得た化合物（２．２ｇ）の塩化メチレン溶液（３０ｍｌ）に１－フルオロ－２，６－ジクロロピリジニウム トリフレート（４．４ｇ）を加え３日間加熱還流した。反応液を酢酸 エチル エステルと水に分配し、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を合わせ１規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝１：２４）で精製し、粗製の標題化合物（２．８ｇ）を得た。この一部を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : １．２５（３Ｈ，ｔ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），４．２９（２Ｈ，ｑ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），５．７７（２Ｈ，ｓ），６．９７－６．９９（２Ｈ，ｍ），７．１８－７．２８（３Ｈ，ｍ），７．３９（１Ｈ，ｄ， $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ），７．６９（１Ｈ，ｄ， $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ），７．７８（１Ｈ，ｄ， $J=2.1\text{ Hz}$ ）。

〔参考例２７７〕 ５－クロロ－３－フルオロインドール－２－カルボン酸 エチ

ル エステル

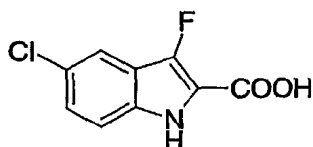


参考例 276 で得た粗製の化合物 (1.4 g) をアニソール (30 ml) に溶解し、氷冷下塩化アルミニウム (2.9 g) を少量ずつ加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌し、更に塩化アルミニウム (2.9 g) を加え 18 時間攪拌した。反応液に塩化アルミニウム (8.0 g) を加えて 5 時間攪拌し水を加えた。反応液を酢酸 エチル エステルで抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製し、標題化合物 (470 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.43 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.45 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.25–7.31 (2H, m), 7.66 (1H, d,  $J=0.73\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 242 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 278] 5-クロロ-3-フルオロインドール-2-カルボン酸

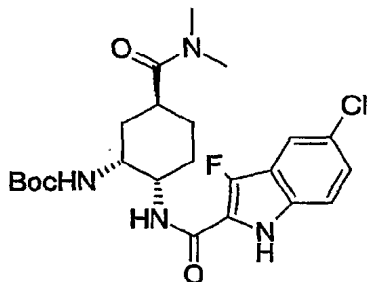


参考例 274 と同様の方法で、参考例 277 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 7.31 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 11.78 (1H, s)

MS (FAB)  $m/z$  : 214 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 279] (1R, 2S, 5S) - { [(5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

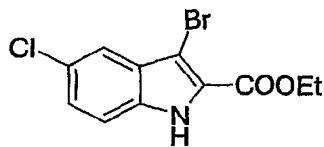


参考例 97 と同様の方法で、参考例 144 で得た化合物と参考例 278 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.73–2.11 (6H, m), 2.65 (1H, br. s), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.20 (1H, br. s), 4.28 (1H, br. s), 4.78 (1H, br), 7.23–7.30 (3H, m), 7.58 (1H, s), 9.03 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 481 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 280] 3-ブロモ-5-クロロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル



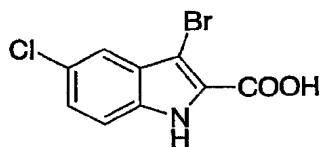
5-クロロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル (500mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に氷冷下 N-ブロモコハク酸イミド (440mg) を加えた。反応液を室温で 18 時間攪拌し減圧下溶媒を留去した。残さを酢酸 エチル エステルと水に分配し、水層を酢酸 エチル エス

テルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル エステル：ヘキサン＝１：９）で精製し、得られた白色粉末をヘキサンで洗浄し、標題化合物（６８０ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．４２－１．４８（３Ｈ，ｍ），４．４３－４．４９（２Ｈ，ｍ），７．３０－７．３２（２Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｄ， $J=0.74\text{ Hz}$ ），９．１１（１Ｈ，ｓ）

MS (FAB)  $m/z$  : ３０３ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

〔参考例２８１〕 ３－ブロモ－５－クロロインドール－２－カルボン酸

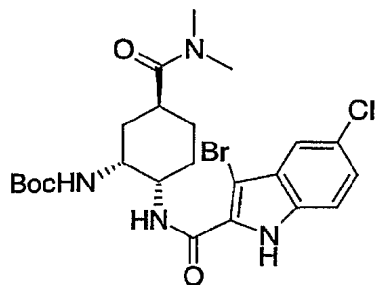


参考例２７４と同様の方法で、参考例２８０で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ７．３５（１Ｈ，ｄｄ， $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ），７．４８－７．５３（２Ｈ，ｍ），１２．３３（１Ｈ，ｓ）

MS (FAB)  $m/z$  : ２７５ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

〔参考例２８２〕（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－２－{〔（３－ブロモ－５－クロロインドール－２－イル）カルボニル]アミノ}－５－〔（ジメチルアミノ）カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



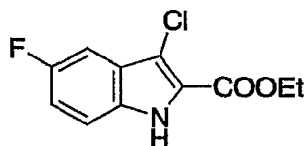


参考例 97 と同様の方法で、参考例 144 で得た化合物と参考例 281 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (9H, s), 1.58–2.17 (6H, m), 2.70 (1H, br. s), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.23–4.28 (2H, m), 4.83 (1H, br), 7.34–7.41 (3H, m), 7.52 (1H, s), 9.76 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 542 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

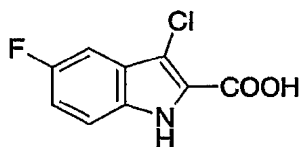
[参考例 283] 3-クロロ-5-フルオロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル



5-フルオロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル (2.0 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、氷冷下、N-クロロコハク酸イミド (1.4 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を滴下し加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 5 : 1) で精製し、標題化合物 (1.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 4.46 (2H, q,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, dt,  $J=8.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.32–7.36 (2H, m), 8.91 (1H, br).

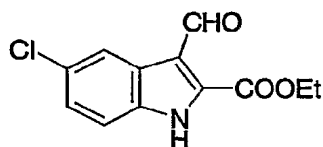
[参考例 284] 3-クロロ-5-フルオロインドール-2-カルボン酸



参考例 274 と同様の方法で、参考例 283 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 7.20 (1H, dt,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J=8.8, 4.4$  Hz), 12.12 (1H, br).

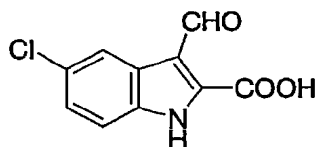
[参考例 285] 5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-カルボン酸 エチル エステル



N-メチルホルムアニリド (2.9 g) にオキシ塩化リン (2.0 ml) を加え、15 分間攪拌後、1,2-ジクロロエタン (50 ml) および 5-クロロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル (4.0 g) を加え、1 時間加熱還流した。氷冷下、反応液を酢酸ナトリウム (14 g) の水溶液 (28 ml) に注ぎ、18 時間攪拌後、不溶物を濾取した。これを水およびジエチルエーテルで順次洗浄し、標題化合物 (3.56 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.38 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.44 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 10.53 (1H, s).

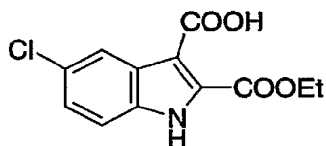
[参考例 286] 5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-カルボン酸



参考例 285 で得た化合物 (1.0 g) をエタノール (10 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を滴下し加え、50℃で2時間加熱攪拌した。反応液に1 規定塩酸水溶液 (11 ml) を加え、攪拌後、析出した不溶物を濾取し、標題化合物 (0.86 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.39 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, s), 10.58 (1H, s), 12.90 (1H, br).

[参考例 287] 5-クロロ-2-エトキシカルボニルインドール-3-カルボン酸

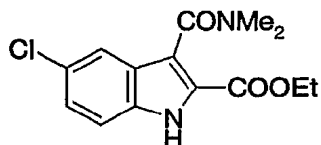


参考例 286 で得た化合物 (1.5 g) およびスルファミン酸 (1.7 g) を *tert*-ブタノール (30 ml) - 水 (30 ml) に溶解し、亜塩素酸ナトリウム (1.6 g) を加え8時間攪拌した。反応液を水にて希釈し酢酸 エチル エステルにて抽出し、1 規定塩酸水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをイソプロピルエーテル-ヘキサンからなる混合溶媒から再結晶し、標題化合物 (0.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.34 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=$

1. 4 Hz), 12.75 (1H, br).

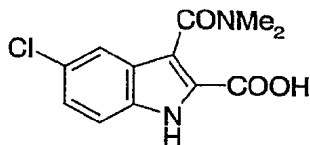
[参考例288] 5-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]インドール-2-カルボン酸 エチル エステル



参考例287で得た化合物(0.7g)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩(0.26g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0.43g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(1.0g)を加え、室温で2日間攪拌した。溶媒を酢酸 エチル エステルで希釈し、1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをイソプロピルエーテル-ヘキサンからなる混合溶媒から再結晶し、標題化合物(0.6g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.78 (3H, s), 3.04 (3H, s), 4.30 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=1.4\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 12.29 (1H, s).

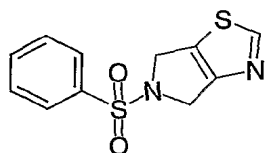
[参考例289] 5-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]インドール-2-カルボン酸



参考例 286 と同様の方法で、参考例 288 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.91 (6H, s), 7.29 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, s), 12.16 (1H, s).

[参考例 290] 5-(フェニルスルホニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール

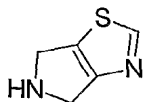


氷冷下、ベンゼンスルホンアミド (638mg) および 4,5-ビス(ブロモメチル)チアゾール (M. Al. Hariri, O. Galley, F. Pautet, H. Fillion, Eur. J. Org. Chem. 1998, 593-594.) (1.10g) を N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解させ、水素化ナトリウム (60%油性, 357mg) を一気に加えて室温で 3 時間攪拌した。水および塩化メチレンを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: 酢酸 エチル エステル = 9:1) で精製して標題化合物 (137mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.60-4.63 (2H, m), 4.70-4.73 (2H, m), 7.52-7.64 (3H, m), 7.88-7.92 (2H, m), 8.71 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 267 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 291] 5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール 2 臭化水素酸塩

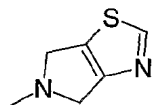


参考例 290 で得た化合物 (800 mg)、フェノール (800  $\mu$ l) および 47% 臭化水素酸水溶液 (5.00 ml) の混合物を 2 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、酢酸 エチル エステルおよび水を加えて分液し、水層を減圧下溶媒留去した。残渣に酢酸 エチル エステルを加えて析出物を濾取、乾燥して標題化合物 (521 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.42 (2H, br s), 4.56 (2H, br s), 9.14 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 127 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 292] 5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール

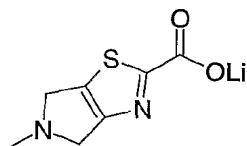


参考例 9 に記載された方法と同様にして、参考例 291 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.67 (3H, s), 3.95–3.99 (2H, m), 4.01–4.05 (2H, m), 8.69 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 141 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

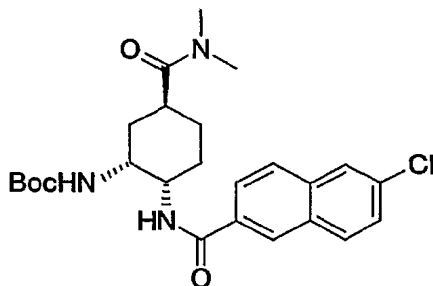
[参考例 293] 5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 5 に記載された方法と同様にして、参考例 292 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 3.73 (2H, t,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 3.87 (2H, t,  $J=3.2\text{ Hz}$ ).

[参考例294] (1R, 2S, 5S) - 2 - [ (6-クロロ-2-ナフトイル) アミノ] - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

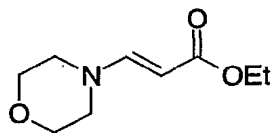


参考例97と同様の方法で、参考例144で得た化合物および6-クロロナフトレン-2-カルボン酸 (Eur. J. Chem-Chim. Ther., 1984年, 19巻, 205-214頁) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-2.00 (15H, m), 2.60-2.80 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.00-4.20 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.75-4.95 (1H, m), 7.44 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.70-7.95 (5H, m), 8.31 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 474 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例295] (E) - 3 - (モルホリン-4-イル) - 2 - アクリル酸 エチル エステル



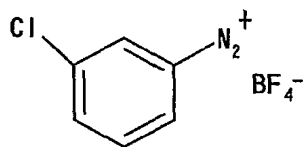
プロピオン酸 エチル エステル (2.0 ml) を塩化メチレン (20 ml)

に溶解し、氷冷下モルホリン（1.70 ml）を滴下した。室温にて1時間攪拌後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）で精製して、標題化合物（3.72 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.21 (4H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 3.71 (4H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 4.14 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.70 (1H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ).

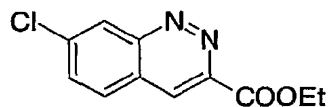
MS (FAB)  $m/z$ : 186 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例296] 3-クロロベンゼンジアゾニウム テトラフルオロボレート



3-クロロアニリン（2.0 g）を水（30 ml）、濃塩酸（3.5 ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下亜硝酸ナトリウム（1.30 g）を加えて10分間攪拌した。濃塩酸（5.3 ml）、テトラフルオロホウ酸ナトリウム（6.90 g）を加えて氷冷下で30分間攪拌後、析出物を濾取し、水、メタノール、ジエチルエーテルで洗浄して標題化合物（2.63 g）を得た。このまま次の反応に用いた。

[参考例297] 7-クロロシンノリン-3-カルボン酸 エチル エステル



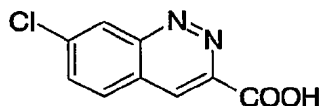
参考例295で得た化合物（1.45 g）をアセトニトリル（100 ml）に溶解し、参考例296で得た化合物（1.73 g）を加えて室温にて1時間攪拌した後、7日間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン→塩化メチレン：酢酸 エチル エステル＝10



: 1、次いで、ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝4：1→1：1)で精製し、  
 標題化合物 (0.25 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.62 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

[参考例298] 7-クロロシンノリン-3-カルボン酸

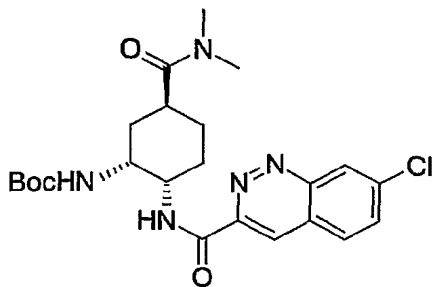


参考例286と同様の方法で、参考例297で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.02 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.70 (1H, s), 8.90 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 209 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例299] (1R, 2S, 5S)-2-{[(7-クロロシンノリン-3-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



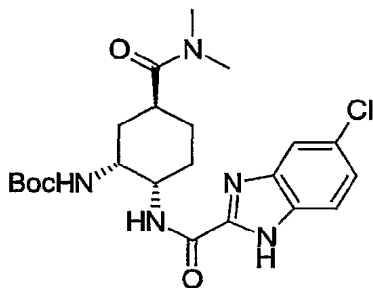
参考例97と同様の方法で参考例144で得た化合物および参考例298で得

た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (9H, s), 1.80–2.20 (5H, m), 2.72 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.49 (1H, d,  $J=3.7\text{ Hz}$ ), 4.30–4.45 (2H, m), 4.87 (1H, br), 7.77 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.59 (2H, br), 8.72 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 476 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例300] (1R, 2S, 5S)–2–{[(5–クロロ–1H–ベンズイミダゾール–2–イル)カルボニル]アミノ}–5–[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



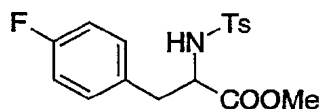
参考例143で得た化合物(235mg)のテトラヒドロフラン(5.0ml)溶液に10%パラジウム炭素(50mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応混液を濾過し、濾液を濃縮して得た生成物と5–クロロベンズイミダゾール–2–カルボン酸(Bull. Chem. Soc. Jpn., 1989年, 62巻, 2668頁)(165mg)のN,N–ジメチルホルムアミド(5.0ml)溶液に、1–ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(100mg)および1–(3–ジメチルアミノプロピル)–3–エチルカルボジイミド 塩酸塩(171mg)を室温にて加え、4日間攪拌した。反応混液を濃縮後、塩化メチレン、炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下

留去した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝１０：１）を用いて精製し、標題化合物（２５０ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : １．０１－２．００（６Ｈ，ｍ），１．３４（９Ｈ，ｓ），２．７９（３Ｈ，ｓ），２．８０－２．９５（１Ｈ，ｍ），２．９８（３Ｈ，ｓ），３．８９－４．０６（２Ｈ，ｍ），７．０８（１Ｈ，ｄ， $J=6.6\text{ Hz}$ ），７．３１（１Ｈ，ｄ， $J=8.5\text{ Hz}$ ），７．６２（２Ｈ，ｂｒ．ｓ），８．４７（１Ｈ，ｄ， $J=8.5\text{ Hz}$ ），１３．４６（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）。

$\text{MS (ESI)}$   $m/z$  : ４６６ ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[参考例３０１] ３－（４－フルオロフェニル）－２－{ [（４－メチルフェニル）スルホニル] アミノ} プロピオン酸 メチル エステル



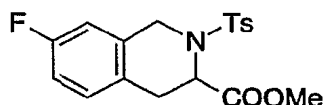
２－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）プロピオン酸 メチル エステル（２．０１ｇ）、塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．２５ｇ）、４－ジメチルアミノピリジン（３０９ｍｇ）をクロロホルム（３０ｍｌ）に溶解し、ピリジン（３．０ｍｌ）を加え、４．５時間加熱還流した。さらに塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．２０ｇ）を加え、３．５時間加熱還流した。反応液を、氷、１規定塩酸（１７ｍｌ）に注ぎ分液した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝９：１→２：１）で精製し、標題化合物（２．８９ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ２．４１（３Ｈ，ｓ），２．９０－３．１０（２Ｈ，ｍ），３．５１（３Ｈ，ｓ），４．１０－４．２０（１Ｈ，ｍ），５．０４（１Ｈ，ｄ， $J=9.0\text{ Hz}$ ），６．８５－６．９５（２Ｈ，ｍ），７．００－

7. 10 (2H, m), 7. 20–7. 30 (2H, m), 7. 60–7. 70 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 352 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例302] 7-フルオロ-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチル エステル

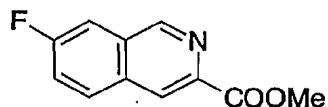


参考例301で得た化合物 (1. 50 g)、パラホルムアルデヒド (207 mg) をクロロホルム (40 ml) に溶解し、アルゴン置換した。次いでトリフルオロボラン-ジエチルエーテル錯体 (1. 20 ml) を加え、室温で7. 5時間攪拌した。反応液を氷、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル=3: 1) で精製し、標題化合物 (1. 45 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 42 (3H, s), 3. 15 (2H, d, J=3. 9 Hz), 3. 46 (3H, s), 4. 45 (1H, d, J=15. 9 Hz), 4. 69 (1H, d, J=15. 9 Hz), 5. 01 (1H, t, J=4. 4 Hz), 6. 70–6. 80 (1H, m), 6. 80–6. 90 (1H, m), 7. 00–7. 10 (1H, m), 7. 29 (2H, d, J=8. 1 Hz), 7. 72 (2H, d, J=8. 3 Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 364 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例303] 7-フルオロイソキノリン-3-カルボン酸 メチル エステル

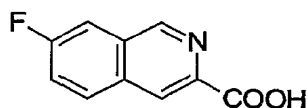


参考例 302 で得た化合物 (1.45 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解した。この反応液に、酸素を導入し、100℃で 3.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を 10% クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 1 : 1) で精製し、標題化合物 (0.59 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.07 (3H, s), 7.55–7.65 (1H, m), 7.65–7.75 (1H, m), 8.00–8.05 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.30 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 206 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 304] 7-フルオロイソキノリン-3-カルボン酸 塩酸塩



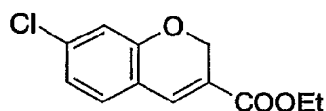
参考例 303 で得た化合物 (1.45 g) を濃塩酸 (18 ml) に溶解し、2.5 時間加熱還流した。反応液を冷却し、析出晶をろ取し、水で洗浄後乾燥し、標題化合物 (0.46 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 7.90–8.00 (1H, m), 8.15–8.25 (1H, m), 8.40–8.50 (1H, m), 8.82 (1H, s), 9.55 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 192 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 305] 7-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸 エチル エス

テル

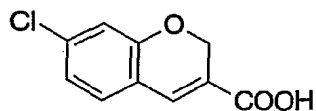


4-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (Acta. Chem. Scand., 1999年, 53巻, 258頁) (510mg) をテトラヒドロフラン (40ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60%油性, 157mg) を加え室温で2時間攪拌した。反応液に2-ジエチルホスホノアクリル酸 エチル エステル (J. Org. Chem. 1978年, 43巻, 1256頁) (769mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) を加え室温で2時間攪拌した後一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、水とジエチルエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 10:1) により精製し、標題化合物 (247mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.27 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.99 (2H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, dd,  $J=8.1, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ).

MS (EI)  $m/z$ : 238 ( $M^+$ ).

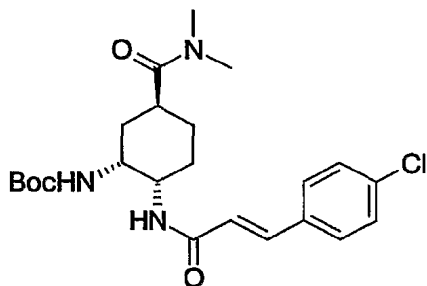
[参考例306] 7-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸



参考例274と同様の方法で、参考例305で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.92 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, s). MS (EI)  $m/z$ : 210 ( $M^+$ ).

[参考例307] (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(E) - 3 - (4-クロロフェニル) - 2-プロペノイル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

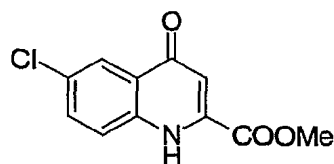


参考例97と同様の方法で参考例144で得た化合物および4-クロロ桂皮酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-1.55 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.60-2.30 (4H, m), 2.57-2.70 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 4.01 (1H, br s), 4.10-4.20 (1H, m), 4.78 (1H, br s), 6.30 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, s), 7.31 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.40 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 450 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例308] 6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-カルボン酸 メチル エステル

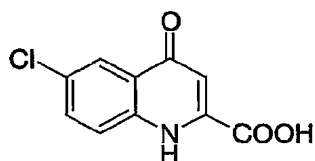


4-クロロアニリン（12.76 g）のメタノール（150 ml）溶液にアセチレンジカルボン酸 ジメチル エステル（13.5 ml）を加えて8時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さをジフェニルエーテル（70 ml）に溶解し、240℃で4時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、ヘキサンとジエチルエーテルの混合溶媒を加えて析出した結晶を濾取、洗浄し、標題化合物（11.09 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.97 (3H, s), 7.76 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.90–8.05 (2H, m), 12.28 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 238 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【参考例309】 6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-カルボン酸



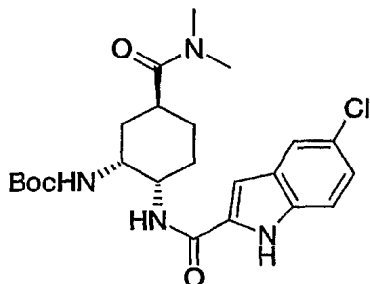
参考例286と同様の方法で、参考例308で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 6.90–7.05 (1H, m), 7.90–8.05 (2H, m), 10.10–10.30 (1H, m), 12.13 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 224 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .



〔参考例 310〕 (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



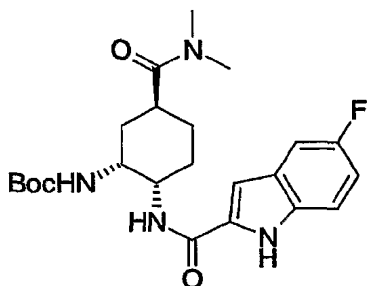
参考例 97 で得た化合物 (5.00 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、水 (10 ml) および水酸化リチウム (263 mg) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混液を濾過し、濾液を濃縮し、得られた残さとジメチルアミン塩酸塩 (1.85 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (1.75 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (3.32 g)、およびジイソプロピルエチルアミン (11.3 ml) を室温にて加え、2 日間攪拌した。反応混液を濃縮後、塩化メチレン、炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：アセトン = 2 : 1 → 1 : 1) を用いて精製し、標題化合物 (4.59 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.60–1.76 (2H, m), 1.73 (9H, s), 1.76–1.87 (1H, m), 1.93 (1H, br. s), 2.14 (1H, br. s), 2.28 (1H, br. s), 2.65 (1H, br. s), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 4.01 (1H, br. s), 4.21 (1H, br. s), 4.84 (1H, br. s), 6.81 (

1H, br. s), 7.20 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.59 (1H, br. s), 8.02 (1H, br. s), 10.06 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 465 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例311] (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



1) 参考例91と同様に、参考例96で得た化合物と5-フルオロインドール-2-カルボン酸から、(1S, 3R, 4S) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - { [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.52 (9H, s), 1.67-2.41 (7H, m), 3.97 (1H, br. s), 4.15 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.08-4.22 (1H, m), 6.83 (1H, s), 7.00-7.05 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 8.02 (1H, s), 9.51 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 448 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

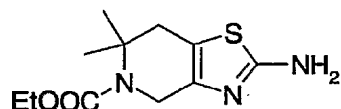
2) 参考例310と同様の方法で、上記化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 1.57-1.79 (2H, m), 1.79-2.00 (2H, m), 2.14 (1H, br. s), 2.

3.1 (1H, br. s), 2.65 (1H, br. s), 2.95 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.02 (1H, br. s), 4.17–4.25 (1H, m), 4.80 (1H, br. s), 6.82 (1H, br. s), 7.02 (1H, dt,  $J=2.3, 9.0$  Hz), 7.24 (1H, br. s), 7.35 (1H, dd,  $J=9.0, 4.3$  Hz), 7.91 (1H, br. s), 9.49 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 447 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例312] 2-アミノ-6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 エチル エステル

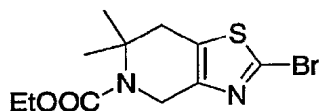


アルゴン気流下、シアン化銅(I) (918mg) をテトラヒドロフラン (50ml) に懸濁し、 $-20^{\circ}\text{C}$  まで冷却した後、*n*-ブチルリチウム (1.56規定ヘキサン溶液、6.41ml) を5分間で滴下し、 $-20^{\circ}\text{C}$  で30分間攪拌した。この反応液を $-50^{\circ}\text{C}$  まで冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.00モルヘキサン溶液) を20分間で滴下し、 $-50^{\circ}\text{C}$  で1時間攪拌した。この反応液に2,2-ジメチル-5-オキソ-5,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 エチル エステル (Helv. Chim. Acta, 1998年, 81巻, 303頁) (986mg) を含むテトラヒドロフラン (5ml) 溶液を5分間で滴下し、 $-50^{\circ}\text{C}$  で2時間攪拌した。 $-20^{\circ}\text{C}$  まで昇温した後、臭素 (4.90ml) を一度に滴下し、 $-20^{\circ}\text{C}$  で30分間攪拌した。反応液に水および酢酸 エチル エステルを加えて分液し、有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、チオ尿素 (760mg) を加えて $50^{\circ}\text{C}$  で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液を加えて分液し、油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝4：1）で精製し標題化合物（412mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.54 (6H, s), 2.65–2.67 (2H, m), 4.09 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.44–4.46 (2H, m), 4.78 (2H, br. s).

[参考例313] 2-ブロモ-6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 エチル エステル

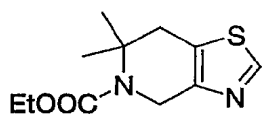


臭化第二銅（431mg）をアセトニトリル（8ml）に懸濁し、亜硝酸 tert-ブチル（249mg）を室温で滴下した。反応液に氷冷下で参考例312で得た化合物（412mg）のアセトニトリル溶液（8ml）を加えた後50℃まで昇温し、15分間攪拌した。溶媒を留去し、残さにジエチルエーテルおよび10%塩酸を加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝6：1）により精製し、標題化合物（151mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.55 (6H, s), 2.79–2.81 (2H, m), 4.10 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.65–4.67 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 319 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

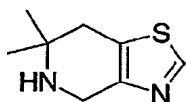
[参考例314] 6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 エチル エステル



参考例 3 1 3 で得た化合物 (4 3 2 m g) のジエチルエーテル溶液 (5 m l) に  $-78^{\circ}\text{C}$  で  $n$ -ブチルリチウム (1. 5 6 規定ヘキサン溶液, 1. 0 4 m l) を加えて  $-78^{\circ}\text{C}$  で 3 0 分間攪拌した。この反応液に水およびジエチルエーテルを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去して標題化合物 (3 0 7 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 2 8 (3 H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1. 5 5 (6 H, s), 2. 9 0 (2 H, s), 4. 1 2 (2 H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4. 7 5 (2 H, m), 8. 6 3 (1 H, s) .

[参考例 3 1 5] 6, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン



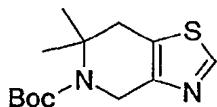
参考例 3 1 4 で得た化合物 (3 0 7 m g) を水 (5 m l), エタノール (5 m l) およびジオキサン (5 m l) の混合溶媒に溶解し、この反応液に水酸化リチウム (5 9 8 m g) を加えて 7 日間加熱還流した。室温まで放置した後、水および塩化メチレンを加えて分液し、さらに水層を塩化メチレンで 6 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、標題化合物 (2 0 7 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 2 3 (6 H, s), 2. 7 1-2. 7 3 (2 H, m), 4. 0 9-4. 1 1 (2 H, m), 8. 6 1 (1 H, s) .

MS (ESI)  $m/z$ : 168 ( $\text{M}^+$ ) .

[参考例 3 1 6] 6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ [4, 5-c]

ピリジン-5 (4H) -カルボン酸 tert-ブチル エステル

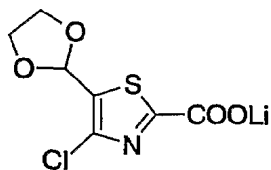


参考例 3 1 5 で得た化合物 (2 0 7 m g) を塩化メチレン (5 m l) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (4 0 4 m g) および 4 - (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (1 5 1 m g) を加えて室温で 2 時間攪拌した。さらにジ-tert-ブチルジカルボナート (4 0 4 m g) を加えて室温で終夜攪拌し、再びジ-tert-ブチルジカルボナート (1. 0 0 g) を加えて 1 時間攪拌した。塩化メチレンおよび 1 0 % 塩酸水溶液を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸 エチル エステル = 4 : 1) で精製して標題化合物 (9 5. 4 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 4 7 (9 H, s) , 1. 5 2 (6 H, s) , 2. 8 7 (2 H, s) , 4. 6 9 (2 H, s) , 8. 6 2 (1 H, s) .

MS (ESI)  $m/z$  : 2 6 9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

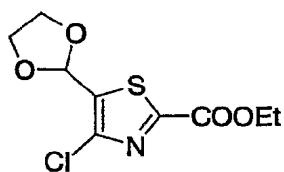
[参考例 3 1 7] 4-クロロ-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル) チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



2, 4-ジクロロチアゾール-5-カルバルデヒド エチレンアセタール (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992 年, 973 頁) (2. 26 g) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、ドライアイス-アセトンで冷却下、n-ブチルリチウム (1. 5 規定ヘキサン溶液, 6. 8 ml) を

加え、20分間攪拌した後に同温度で炭酸ガスを導入した。そのまま室温まで1.5時間かけて徐々に昇温させた後、減圧下濃縮し、ヘキサンを加え粉末化し、濾取後、酢酸エチルエステルに懸濁し、再度粉末を濾取して標題化合物（1.65g）を得た。

〔参考例318〕 4-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)チアゾール-2-カルボン酸エチルエステル

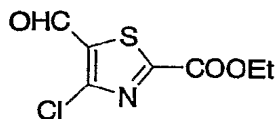


参考例317で得た化合物（242mg），エタノール（0.2ml）をN,N-ジメチルホルムアミド（2ml）に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（136mg），1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（250mg）を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、ジエチルエーテルおよび希塩酸を加え有機層を分離した。有機層を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物（170mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.00-4.10 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.48 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.15 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 264 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

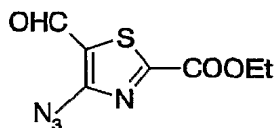
〔参考例319〕 4-クロロ-5-ホルミルチアゾール-2-カルボン酸エチルエステル



参考例 3 1 8 で得た化合物 (1 3 2 m g ) をジエチルエーテル (5 m l ) に溶解し、2 0 % 塩酸水溶液 (0 . 3 m l ) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (1 1 0 m g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1 . 4 6 (3 H, t,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$ ) , 4 . 5 2 (2 H, q,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$ ) , 1 0 . 1 2 (1 H, s) .

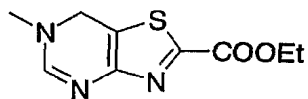
[参考例 3 2 0] 4-アジド-5-ホルミルチアゾール-2-カルボン酸 エチル エステル



参考例 3 1 9 で得た化合物 (5 . 1 5 g ) をジメチルスルホキシド (3 0 m l ) に溶解し、アジ化ナトリウム (1 . 5 2 g ) を加え、室温で 2 . 5 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、2 回水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 2 4 : 1) で精製し、標題化合物 (1 . 7 8 g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1 . 4 5 (3 H, t,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$ ) , 4 . 5 0 (2 H, q,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$ ) , 9 . 9 5 (1 H, s) .

[参考例 3 2 1] 6-メチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2-カルボン酸 エチル エステル



参考例 3 2 0 で得た化合物 (1 . 5 6 g ) を塩化メチレン (2 0 m l ) に溶解

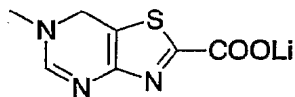


し、酢酸（2 ml）、メチルアミン（2 規定テトラヒドロフラン溶液，21 ml）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（2.98 g）を加え攪拌した。1 時間後にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（2.98 g）を追加し、さらに 4.5 時間攪拌を継続した。反応液に 0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液（100 ml）を加えてアルカリ性にし、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、褐色油状物（1.43 g）を得た。この油状物をエタノール（50 ml）に溶解し、10%パラジウム炭素（2.0 g）を加え、常温常圧で水素添加反応に付した。2.5 時間後、触媒を濾去し、濾液を濃縮し、残さを塩化メチレン（30 ml）に溶解し、オルトギ酸トリメチル（0.7 ml）および三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体（0.3 ml）を加えて、室温で 15 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝97：3）で精製し、標題化合物（100 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.95 (3H, s), 4.44 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.87 (2H, s), 7.06 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 226 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 322] 6-メチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-カルボン酸 リチウム塩

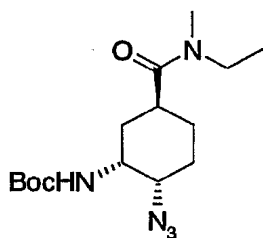


参考例 321 で得た化合物（463 mg）をテトラヒドロフラン（20 ml）に溶解し、水酸化リチウム（54.1 mg）および水（4 ml）を加えて室温で 4.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、真空ポンプで乾燥して標題化合物（

460mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.86 (3H, s), 4.71 (2H, s), 7.03 (1H, s).

[参考例323] (1R, 2S, 5S) - 2 - アジド - 5 - { [エチル (メチル) アミノ] カルボニル } シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル

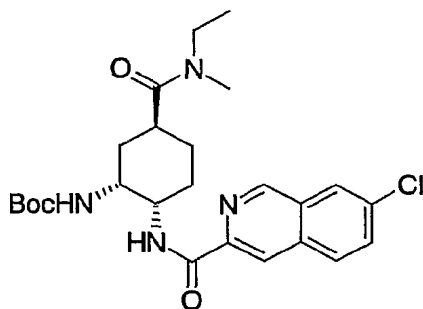


参考例250で得た化合物とエチルメチルアミンを縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08, 1.18 (3H, each t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ), 1.46 (9H, s), 1.52 - 1.80 (4H, m), 2.04 - 2.08 (2H, m), 2.71 - 2.77 (1H, m), 2.89, 2.98 (3H, each s), 3.32, 3.39 (2H, each q,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ), 3.74 - 3.76 (1H, m), 4.09 - 4.11 (1H, m), 4.60 (1H, br. s).

MS (EI)  $m/z$ : 326 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

[参考例324] (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (7 - クロロイソキノリン - 3 - イル) カルボニル ] アミノ } - 5 - { [エチル (メチル) アミノ] カルボニル } シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル



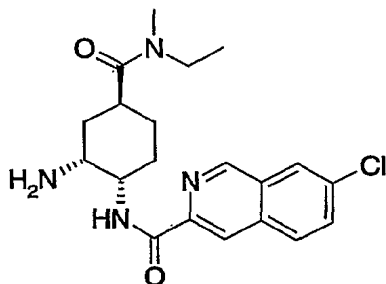
参考例 3 2 3 で得た化合物 (1. 4 4 g) をメタノール (2 0 m l) に溶解し、1 0 % パラジウム炭素 (1 5 0 m g) を加え、水素気流下攪拌した。2 4 時間後触媒を濾去後溶媒を減圧下濃縮し、無色油状物を得、これをそのまま次の反応に用いた。

上記油状物を塩化メチレン (3 0 m l) に溶解し、参考例 5 7 で得た化合物 (8 5 0 m g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (1. 2 7 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (9 0 0 m g)、N-メチルモルホリン (1. 3 4 g) を加え、室温で攪拌した。1 7 時間後、反応液に塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え分液した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 5 0) に付し、標題化合物 (1. 6 1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 1 0, 1. 2 2 (3H, each t,  $J = 7. 1 \text{ Hz}$ ), 1. 4 3 (9H, s), 1. 8 4-2. 1 7 (6H, m), 2. 6 6 (1H, br. s), 2. 9 2, 3. 0 3 (3H, each s), 3. 3 5-3. 4 4 (2H, m), 4. 2 0-4. 3 0 (2H, m), 5. 3 0 (1H, br. s), 7. 7 0 (1H, d,  $J = 8. 6 \text{ Hz}$ ), 7. 9 2 (1H, d,  $J = 8. 6 \text{ Hz}$ ), 8. 0 0 (1H, s), 8. 4 0 (1H, br. s), 8. 5 6 (1H, s), 9. 0 3 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 4 8 9 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 2 5] N-((1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(7-クロロイソキノリン-3-イル)カルボニル]-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-7-クロロイソキノリン-3-カルボキサミド

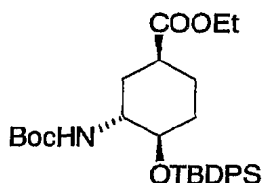


参考例 3 2 4 で得た化合物 (1.60 g) を塩酸エタノール溶液 (25 ml) に溶かし、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに塩化メチレン、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層から塩化メチレンで抽出し、合わせた有機層を炭酸カリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下に留去した。残さにヘキサンを加え、沈殿をろ取し、標題化合物 (1.22 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.10, 1.23 (3H, each t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.26 (2H, br. s), 1.69–2.11 (6H, m), 2.89 (1H, br. s), 2.93, 3.05 (3H, each s), 3.38–3.45 (2H, m), 3.52 (1H, s), 4.18 (1H, br. s), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, br. s), 8.59 (1H, s), 9.11 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 389 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

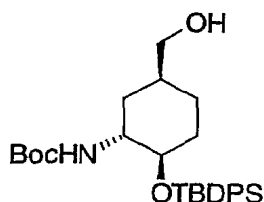
[参考例 3 2 6] (1R\*, 3S\*, 4S\*)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例 88 で得た化合物 (28.0 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (500 ml) に溶かし、tert-ブチルジフェニルシリルクロリド (63.5 ml)、イミダゾール (19.9 g) を加えた。室温で 10 時間攪拌した後、反応液に酢酸 エチル エステルと水を加え分液した。水層から酢酸 エチル エステルで抽出し、合わせた有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=1：0→47：3) で精製し、N, N-ジメチルホルムアミドが 0.4 分子混入した標題化合物 (52.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.27 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.38 (9H, s), 1.43–1.59 (3H, m), 1.63–1.67 (1H, m), 1.92–1.98 (1H, m), 2.25–2.32 (1H, m), 2.37–2.42 (1H, m), 3.66 (1H, br. s), 3.80 (1H, br. s), 4.16 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.32 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.34–7.46 (6H, m), 7.65–7.73 (4H, m).

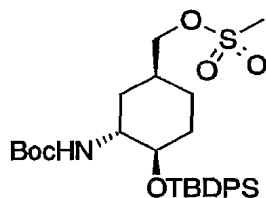
[参考例 327] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-2- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } -5- (ヒドロキシメチル) シクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブチル エステル



アルゴン置換下、0℃で乾燥ジエチルエーテル（100ml）に水素化リチウムアルミニウム（7.11g）を懸濁し、参考例326で得た化合物（52.5g）のジエチルエーテル溶液（500ml）を30分間かけて滴下した。0℃のまま30分間攪拌した後、反応液にメタノール（100ml）を滴下した。生じたスラリーをセライトでろ去し、ろ液を濃縮し、残さシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝3：1）で精製して標題化合物（29.6g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.32–1.74 (16H, m), 1.87 (1H, t,  $J=10.4\text{Hz}$ ), 3.35–3.55 (2H, m), 3.71 (1H, br. s), 3.79 (1H, br. s), 4.36 (1H, br. s), 7.34–7.44 (6H, m), 7.65–7.72 (4H, m).

[参考例328] メタンスルホン酸 (1R\*, 3S\*, 4S\*) – 3 – [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] – 4 – {[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} シクロヘキシル) メチル エステル

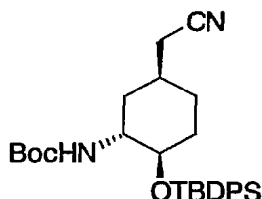


参考例327で得た化合物（29.5g）を塩化メチレン（200ml）、ピリジン（20ml）に溶かし、塩化メタンスルホン（9.5ml）を加え、室温で6時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに酢酸 エチル エステル、水を加えて分液した。水層から酢酸 エチル エステルで抽出し、合わせた有機層を水で2回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝2：1）で精製し、標題化合物（29.8g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (9H, s), 1.38 (9H, s), 1.43–1.61 (5H, m), 1.86–1.89 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.77 (1H, br. s), 3.81 (1H, br. s), 4.10 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 4.32 (1H, br. s), 7.35–7.45 (6H, m), 7.64–7.68 (4H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 562 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例329] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-5-(シアノメチル)シクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブチル エステル

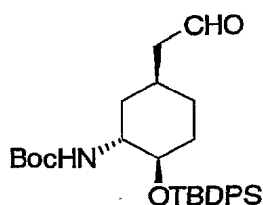


参考例328で得た化合物(29.8g)をN,N-ジメチルホルムアミド(400ml)に溶かし、シアン化ナトリウム(3.64g)を加えて、80℃で11時間攪拌した。反応液に酢酸エチルエステル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液した。水層から酢酸エチルエステルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=5:1)で精製し、標題化合物(20.6g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (9H, s), 1.38 (9H, s), 1.43–1.68 (5H, m), 1.79–1.85 (1H, m), 1.88–1.95 (1H, m), 2.32 (2H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, br. s), 3.82 (1H, br. s), 4.32 (1H, br. d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.35–7.45 (6H, m), 7.65–7.71 (4

H, m) .

[参考例 3 3 0] (1 R\*, 2 R\*, 5 S\*) - 2 - { [ t e r t - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} - 5 - (2 - オキソエチル) シクロヘキサンカルバミン酸 t e r t - ブチル エステル



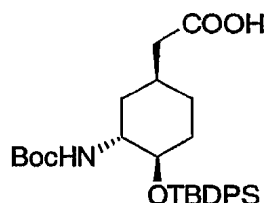
参考例 3 2 9 で得た化合物 (2. 0 0 g) を無水塩化メチレン (2 0 m l) に溶かし、アルゴンで置換した後、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。ここに水素化ジイソブチルアルミニウム (0. 9 5 モルヘキサン溶液、8. 5 5 m l) を滴下し、その後室温に昇温して 3 時間攪拌した。反応液を  $0^{\circ}\text{C}$  に冷却し、メタノール (1 0 m l) を滴下した。生じたスラリーをセライトでろ去し、ろ液を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 1 : 0  $\rightarrow$  4 9 : 1) で精製して標題化合物 (1. 4 5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 0 7 (9H, s) , 1. 3 8 (9H, s) , 1. 4 3 - 1. 5 4 (5H, m) , 1. 8 2 - 1. 8 8 (1H, m) , 2. 0 6 (1H, br. s) , 2. 4 2 - 2. 4 3 (2H, m) , 3. 7 2 (1H, br. s) , 3. 7 7 (1H, br. s) , 4. 3 8 (1H, br. s) , 7. 3 4 - 7. 4 4 (6H, m) , 7. 6 5 - 7. 6 8 (4H, m) , 9. 7 7 (1H, t,  $J = 1. 7 \text{ Hz}$ ) .

MS (FAB)  $m/z$  : 4 9 6 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

[参考例 3 3 1] 2 - ( (1 R\*, 3 S\*, 4 S\*) - 3 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - { [ t e r t - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} シクロヘキシル) 酢酸



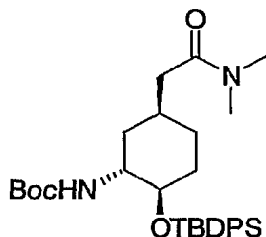


参考例 330 で得た化合物 (8.40 g) を水 (33 ml)、tert-ブタノール (120 ml) の混合溶媒に溶解し、2-メチル-2-ブテン (8.08 ml)、りん酸二水素ナトリウム二水和物 (2.64 g)、亜塩素酸ナトリウム (3.45 g) を加え室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に塩化メチレン、水を加えて希釈し、水層は 1 規定塩酸水溶液で、pH を約 4 に調整した。分液し、水層から塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下に留去した。残さをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 2 : 1 → 1 : 1) で精製し、標題化合物 (7.62 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07 (9H, s), 1.22–1.63 (15H, m), 1.82 (1H, br. s), 2.17 (1H, br. s), 2.27–2.33 (1H, m), 3.69 (1H, br. s), 3.84 (1H, br. s), 7.00 (1H, br. s), 7.33–7.42 (6H, m), 7.63–7.65 (4H, m).

MS (ESI)  $m/z$  : 512 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 332] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-2- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } -5- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル] シクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブチル エステル

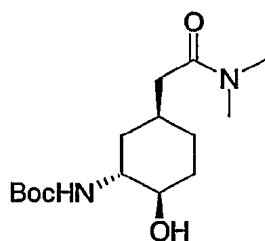


参考例 331 で得た化合物 (7.62 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (150 ml) に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩 (6.07 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (8.56 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (1.01 g)、トリエチルアミン (10.3 ml) を加え室温で 4 日攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。水層から塩化メチレンで抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 1 : 1) で精製した。溶媒を濃縮して、ヘキサンを加え、生じた白色の沈殿をろ取し、標題化合物 (6.42 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (9H, s), 1.38 (9H, br. s), 1.43–1.55 (5H, m), 1.79–1.86 (1H, m), 2.03 (1H, br. s), 2.21–2.32 (2H, s), 2.94 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.74 (1H, br. s), 3.80 (1H, br. s), 4.49 (1H, br. s), 7.33–7.44 (6H, m), 7.64–7.69 (4H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 539 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 333] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-5-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-2-ヒドロキシシクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブチル エステル

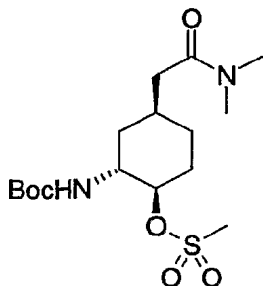


参考例 3 3 2 で得た化合物 (6.36 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶かし、フッ化テトラブチルアンモニウム (1 規定テトラヒドロフラン溶液, 17.85 ml) を加え、室温で 13 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=24:1) で精製し、標題化合物 (3.49 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.46–1.60 (4H, m), 1.79–1.84 (2H, m), 2.28–2.35 (3H, s), 2.82 (1H, br. s), 2.95 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.56 (2H, br. s), 4.67 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 301 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 3 4] メタンスルホン酸 (1R\*, 2R\*, 4S\*)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]シクロヘキシル エステル



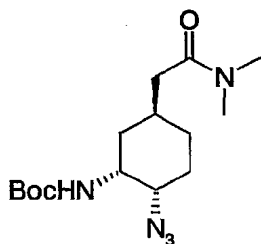
参考例 3 3 3 で得た化合物 (8.05 ml) を塩化メチレン (50 ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、塩化メタンスルホン (2.70

m l) を滴下した。0℃に昇温し30分間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて分液し、水層から塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝1：1→0：1）で精製し、標題化合物（3.63 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (9H, s), 1.59–1.74 (4H, m), 1.85–2.30 (5H, m), 2.95 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.79–3.83 (1H, m), 4.72 (1H, br. s), 4.91 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 379 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【参考例335】 (1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-アジド-5-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]シクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブチル エステル



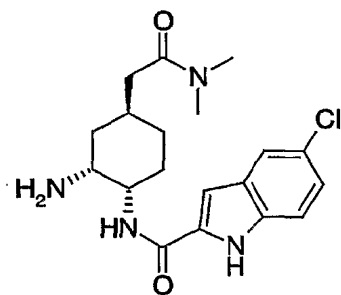
参考例334で得た化合物（3.62 g）をN,N-ジメチルホルムアミド（20 ml）に溶かし、アジ化ナトリウム（3.11 g）を加え、75℃で17時間攪拌した。反応液を水と酢酸 エチル エステルの混合液に注ぎ、分液した。水層から酢酸 エチル エステルで2回抽出し、合わせた有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル）で精製し、標題化合物（1.30 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14–1.21 (1H, m), 1.33–1

. 40 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.61–1.71 (1H, m), 1.78–1.91 (3H, m), 2.22–2.27 (3H, m), 2.94 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.60–3.62 (1H, m), 3.97 (1H, br. s), 4.76 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 326 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例336] N-{(1R\*, 2S\*, 4R\*)-2-アミノ-4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]シクロヘキシル}-5-クロロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

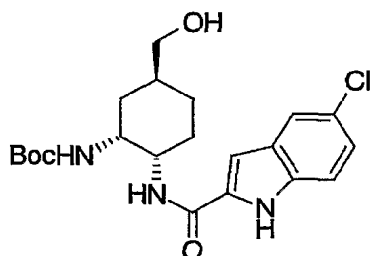


参考例324と同様の方法で、参考例335で得た化合物を接触還元した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合して得られた生成物を、参考例69と同様に処理し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.16–1.19 (1H, m), 1.51–1.56 (1H, m), 1.70–1.73 (1H, m), 1.81–1.91 (2H, m), 1.99–2.03 (1H, m), 2.19–2.30 (3H, m), 2.83 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.63 (1H, br. s), 4.08 (1H, br. s), 7.19 (1H, dd, J=8.7, 1.7 Hz), 7.35 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.69 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.22 (3H, br. s), 8.62 (1H, d, J=7.1 Hz), 11.91 (1H, s).

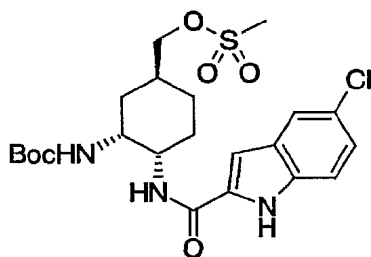
MS (ESI)  $m/z$ : 377 (M+H)<sup>+</sup>.

〔参考例 3 3 7〕 (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキサンカルバミン酸 *tert*-ブチル エステル



参考例 1 2 9 の 2) と同様の方法により、参考例 9 7 で得た化合物から標題化合物を得た。

〔参考例 3 3 8〕 メタンスルホン酸 ( (1 S, 3 R, 4 S) - 3 - [ ( *tert*-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 4 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) メチル エステル



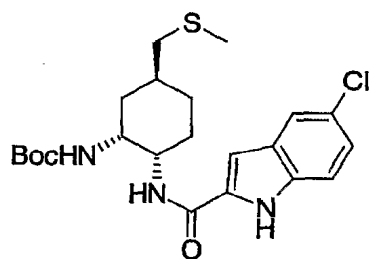
参考例 3 3 7 で得た化合物 (5 0 0 m g) とトリエチルアミン (3 2 9 m l) をテトラヒドロフラン (8 m l) - 塩化メチレン (8 m l) に懸濁し、- 7 8 ℃ に冷却した。この溶液に塩化メタンスルホン酸 (1 3 8 m l) を滴下した後、液温を - 5 ℃ まで徐々に昇温し、同温で 1 5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残さに水を加え、塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (6 5 4 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 5 7 (9 H, s) , 1. 8 4 - 2. 0 1 (4 H, m) , 2. 2 8 - 2. 3 1 (1 H, m) , 3. 0 4 (3 H, s) , 3. 6 8

(1H, s), 3.74–3.75 (1H, m), 3.91–3.93 (1H, m), 4.02–4.12 (2H, m), 4.18–4.20 (1H, m), 4.85 (1H, br. s), 6.81 (1H, s), 7.21 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (1H, s), 8.02 (1H, br. s), 9.27 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 500 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例339] (1R, 2S, 5S)–2–{[(5–クロロインドール–2–イル)カルボニル]アミノ}–5–[(メチルスルファニル)メチル]シクロヘキサンカルバミン酸 tert–ブチル エステル

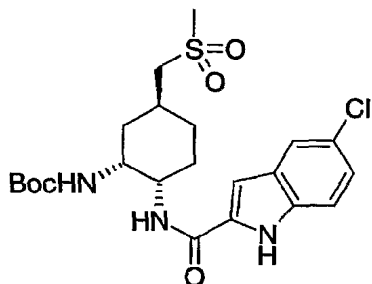


参考例338で得た化合物(654mg)をN,N–ジメチルホルムアミド(8ml)に溶解し、15%ナトリウムチオメトキシド水溶液(1.8ml)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルエステルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=24：1)で精製し、標題化合物(492mg)を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 1.87–3.04 (13H, m), 3.91–3.94 (1H, m), 4.12–4.15 (1H, m), 4.95 (1H, br. s), 6.81 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=1.2, 8.8$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.57 (1H, s), 9.82 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 452 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

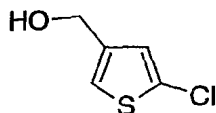
[参考例 340] (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [ (メチルスルホニル) メチル] シクロヘキサンカルバミン酸 tert - ブチル エステル



参考例 339 で得た化合物 (300 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶かし、0℃で攪拌下 m-クロロ過安息香酸 (70%, 400 mg) を加えた。そのまま 1 時間攪拌後、反応液を水に注ぎ、塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 24:1) で精製後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸 エチル エステルにより分液した後、有機層を濃縮し、標題化合物 (254 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44–2.19 (13H, m), 2.22–2.30 (2H, m), 2.89–3.25 (7H, m), 3.93–4.15 (2H, m), 4.98 (1H, br. s), 6.82 (1H, s), 7.21 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, br. s), 9.54 (1H, br. s).

[参考例 341] (5 - クロロチエン - 3 - イル) メタノール



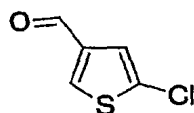
5 - クロロチオフェン - 3 - カルボン酸 (Monatsh. Chem., 19



89年, 120巻, 53頁) (6.93 g) をテトラヒドロフラン (750 ml) に溶解し、トリエチルアミン (27.3 ml)、クロロギ酸エチル (18.7 ml) を加え、室温で2時間半攪拌した。さらに、水素化ほう素ナトリウム (19.3 g) の水溶液 (41 ml) を10分間にわたって滴下し、その後室温で18.5時間攪拌した。反応液に酢酸を加えて酸性とした後、溶媒を減圧下留去した。残さに水と塩化メチレンを加え、分離後、有機層を水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 4) で精製し、標題化合物 (5.17 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.63 (1H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 4.59 (2H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 6.98–6.99 (1H, m).

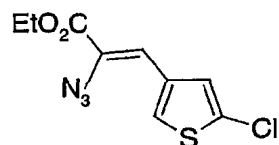
[参考例342] 5-クロロチオフェン-3-カルバルデヒド



参考例341で得た化合物 (5.17 g) を塩化メチレン (400 ml) に溶解し、二酸化マンガン (51.3 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液をろ過後、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (2.84 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.35 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 9.75 (1H, s).

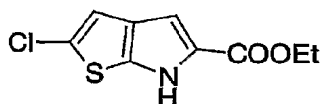
[参考例343] 2-アジド-3-(5-クロロチエン-3-イル) アクリル酸エチル エステル



20%ナトリウムエトキシド エタノール溶液 (10.7 ml) にエタノール (15 ml) を加え、0℃に冷却した後、参考例342で得た化合物 (1.01 g) とアジド酢酸 エチル エステル (3.55 g) の混合物を30分間にわたって滴下し、0℃で3時間攪拌した。反応液に冷塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 49) で精製し、標題化合物 (1.04 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 4.34 (2H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 6.75 (1H, s), 7.39 (1H, d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ ).

[参考例344] 2-クロロ-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-5-カルボン酸 エチル エステル

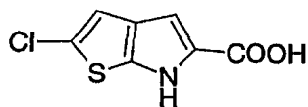


参考例343で得た化合物 (0.97 g) をキシレン (20 ml) に溶解し、30分間加熱還流した。放冷後、溶媒を減圧下留去した。残さにヘキサンを加え、生じた固体をろ取し、標題化合物 (0.608 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38 (3H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 4.35 (2H, q,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, s), 7.00 (1H, d,  $J = 1.9 \text{ Hz}$ ), 9.32 (1H, br).

[参考例345] 2-クロロ-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-5-カル

ボン酸

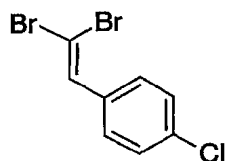


参考例 274 と同様の方法で、参考例 344 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.35 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.96 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 200 ( $\text{M-H}^-$ ).

[参考例 346] 1-クロロ-4-(2,2-ジブロモビニル)ベンゼン

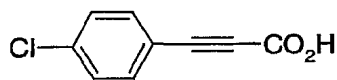


4-クロロベンズアルデヒド (2.81 g) を塩化メチレン (300 ml) に溶解し、四臭化炭素 (13.3 g)、トリフェニルホスフィン (21.0 g) を加え、室温で 90 分間攪拌した。析出した不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸 エチル エステル = 20 : 1) により精製し、標題化合物 (5.54 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.33 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, s), 7.47 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ).

MS (EI)  $m/z$  : 296 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例 347] 3-(4-クロロフェニル)-2-プロピオール酸



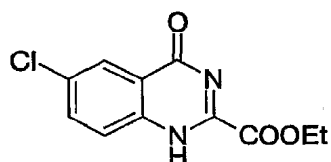
参考例 346 で得た化合物 (1.0 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) に

溶解し、*n*-ブチルリチウム（1.59規定ヘキサン溶液，4.46ml）をアルゴン気流下 $-78^{\circ}\text{C}$ で滴下した。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液を再び $-78^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、炭酸ガス気流下2分間攪拌した後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮した後、残さに飽和食塩水と酢酸エチルエステルを加えて分液した。水層に3規定塩酸を加え、酸性にして酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、標題化合物（453mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.55 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.66 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 13.90 (1H, br. s).

MS (EI)  $m/z$ : 180 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例348] 6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-カルボン酸エチルエステル

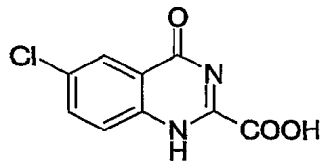


2-アミノ-5-クロロベンズアミド（2.50g）のピリジン（15ml）溶液に塩化オキソ酢酸エチルエステル（2.0ml）を加えて18時間室温下で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残さを酢酸（50ml）に溶解し、無水酢酸（5.0ml）を加えて16時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残さにエタノールを加えて析出した結晶を濾取、洗浄し、標題化合物（2.71g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J=8.6, 2.3\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 12.85 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 253 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例349] 6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-カルボン酸

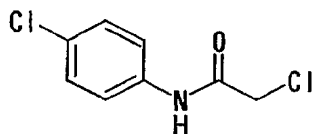


参考例348で得た化合物 (1.26 g) の水 (5 ml) - テトラヒドロフラン (15 ml) の混合溶液に水酸化リチウム (263 mg) を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を氷冷下、1規定塩酸 (11 ml) で中和し、1時間攪拌した。析出した結晶を濾取、水洗し、標題化合物 (0.96 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.50-8.20 (3H, m), 12.44 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 265 (M+H+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

[参考例350] 2-クロロ-N-(4-クロロフェニル) アセトアミド

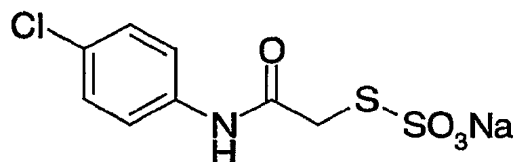


p-クロロアニリン (3.82 g) を酢酸 エチル エステル (30 ml) に溶解し、室温で塩化クロロアセチル (2.39 ml) を加えて1時間攪拌した。反応液を60℃で3.5時間加熱攪拌した後、析出した結晶を濾取して標題化合物 (4.78 g) を得た。さらに、濾液を約1/4に濃縮し、析出した結晶を濾取し、標題化合物 (1.01 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.19 (2H, s), 7.33 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.51 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.22 (1H, b

r. s) .

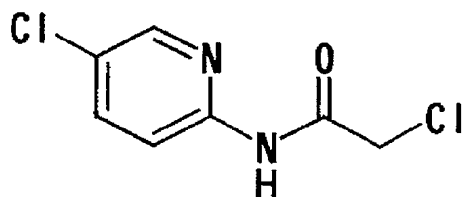
[参考例 3 5 1] S - [ 2 - ( 4 - クロロアニリノ ) - 2 - オキソエチル ] チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 3 5 0 で得た化合物 ( 5 . 7 9 g ) をエタノール ( 1 4 0 m l ) に溶解し、 7 0 ° C で攪拌下にチオ硫酸ナトリウム 5 水和物 ( 7 . 0 4 g ) の水溶液 ( 1 4 0 m l ) を一度に加えて 1 . 5 時間加熱還流した。反応液を約 1 / 1 0 に濃縮し、析出した粉末を濾取して標題化合物 ( 8 . 2 0 g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  )  $\delta$  : 3 . 7 3 ( 2 H , s ) , 7 . 3 5 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  ) , 7 . 5 7 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  ) , 1 0 . 3 0 ( 1 H , s ) .

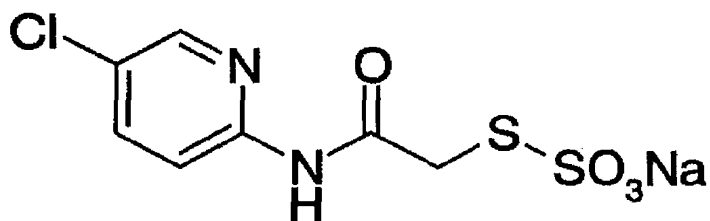
[参考例 3 5 2] 2 - クロロ - N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) アセトアミド 塩酸塩



2 - アミノ - 5 - クロロピリジン ( 3 . 8 5 g ) を酢酸 エチル エステル ( 6 0 m l ) に溶解し、室温で塩化クロロアセチル ( 2 . 3 9 m l ) を加えて 1 時間攪拌した。反応液を 6 0 ° C で 3 0 分間加熱攪拌した後、塩化クロロアセチル ( 0 . 5 m l ) を追加してさらに 6 0 ° C で 1 時間攪拌した。析出している粉末を濾取し、標題化合物 ( 6 . 1 8 g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.36 (2H, s), 7.94 (1H, d,  $J=8.8$ , 2.7 Hz), 8.09 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 11.03 (1H, s).

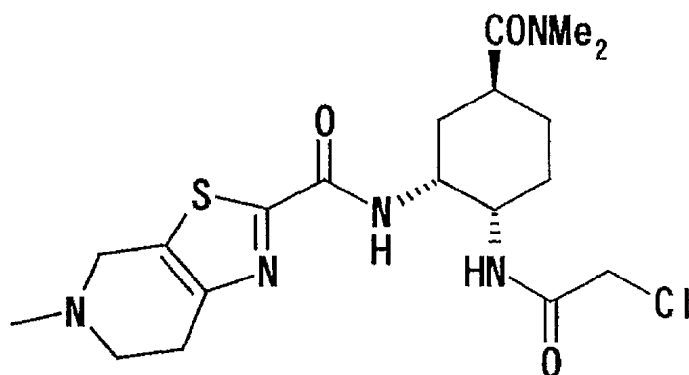
[参考例 353] S- {2- [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 352 で得た化合物 (6.18 g) をエタノール (130 ml) に溶解した溶液に、80℃で攪拌下にチオ硫酸ナトリウム 5水和物 (6.35 g) と炭酸水素ナトリウム (2.15 g) を溶解した水溶液 (130 ml) を一度に加えて外温 110℃で2時間加熱還流した。減圧下濃縮乾固し、残さにエタノール (500 ml) を加えて加熱し2回抽出した。抽出液を約 1/20 に濃縮して、ジエチルエーテルを加えて析出する不溶物を濾取し、標題化合物 (6.65 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.77 (2H, s), 7.89 (1H, d,  $J=9.0$ , 2.7 Hz), 8.09 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 10.57 (1H, s).

[参考例 354] N- { (1R, 2S, 5S) -2- [(2-クロロアセチル) アミノ] -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



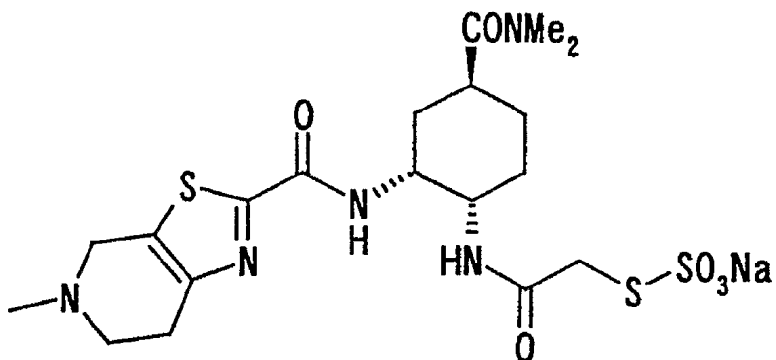
参考例 253 で得た化合物 (100 mg) を酢酸 エチル エステル (10 ml) に溶解し、塩化クロロアセチル (21.6  $\mu$ l) を加えて 60℃ で 30 分間加熱攪拌した。放冷後不溶物を濾取して塩化メチレン-メタノールに溶解後、減圧下溶媒を留去して粗製の標題化合物 (112 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (1H, m), 1.55–2.00 (5H, m), 2.78 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.00–3.25 (5H, m), 3.17 (3H, s), 3.80–3.90 (1H, m), 3.96 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 4.00–4.15 (1H, m), 4.02 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 4.45–4.70 (2H, m), 7.85–8.00 (1H, br), 8.12 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 442 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 355] S- {2- [ ( (1S, 2R, 4S) -4- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) アミノ] -2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩

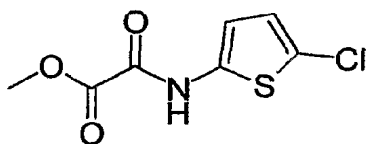




参考例 354 で得た化合物 (106 mg) をエタノール (1.5 ml) に溶解し、90℃で攪拌下にチオ硫酸ナトリウム 5 水和物 (55 mg) と炭酸水素ナトリウム (18.6 mg) を溶解した水溶液 (1.5 ml) を一度に加えて 1 時間加熱還流した。減圧下濃縮乾固し、残さにエタノール (10 ml) を加えて加熱時に抽出した。抽出液を約 1/2 に濃縮して、イソプロピルエーテル (10 ml) を加えて析出する不溶物を濾取し、標題化合物 (72 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.35–1.50 (1H, m), 1.55–1.90 (5H, m), 2.40 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.80–3.10 (5H, m), 2.96 (3H, s), 3.44 (1H, d, J=14.2 Hz), 3.50 (1H, d, J=14.2 Hz), 3.68 (2H, s), 3.75–3.90 (1H, m), 4.45–4.50 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.3 Hz).

〔参考例 356〕 2-〔(5-クロロチエン-2-イル) アミノ〕-2-オキソ  
酢酸 メチル エステル



5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 (0.99 g) のトルエン (20 ml)

）懸濁液にトリエチルアミン（1.25 ml）、アジ化ジフェニルホスホリル（1.55 ml）を加えて80℃にて1時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、tert-ブタノール（2 ml）を加え、19時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン（200 ml）を加え、蒸留水、10%クエン酸水溶液、蒸留水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝4：1）に付し、5-クロロ-2-チエニルカルバミン酸 tert-ブチル エステル（1.05 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51 (9H, s), 6.21 (1H, d,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 6.60 (1H, d,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 234 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

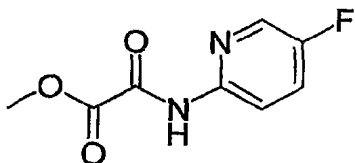
上記の生成物（1.87 g）を4規定塩酸ジオキサン溶液（40 ml）に加え、室温にて4時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン（50 ml）に懸濁し、氷冷下、炭酸水素ナトリウム（2.02 g）とクロロオキシ酢酸 メチル エステル（0.883 ml）を加え、室温にて18時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水と塩化メチレンを加えて分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝3：1）で精製し、溶媒を留去して標題化合物（1.44 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 6.61 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 9.42 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 220 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例357] 2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オ

キソ酢酸 メチル エステル

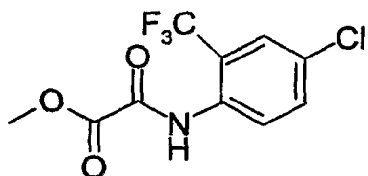


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-フルオロピリジンとクロロオキシ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.48–7.53 (1H, m), 8.21 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.27–8.31 (1H, m), 9.41 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 198 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 5 8] 2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-オキシ酢酸 メチル エステル

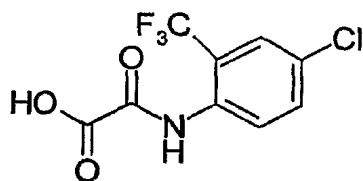


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-トリフルオロアニリンとクロロオキシ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.01 (3H, s), 7.58 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, br. s).

MS (EI)  $m/z$ : 281 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 5 9] 2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-オキシ酢酸

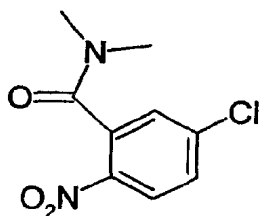


参考例 3 5 8 で得た化合物 (2 9 7 m g) のテトラヒドロフラン (7 m l) - 水 (3 m l) 混合溶液に、水酸化リチウム (2 8 m g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶媒に 1 規定塩酸 (8 m l)、塩化メチレン (2 0 m l) を加え、分液操作を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去・乾燥し、標題化合物 (2 9 1 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7. 6 1 (1H, d d,  $J=2. 5, 8. 8 \text{ Hz}$ ), 7. 6 8 (1H, d,  $J=2. 5 \text{ Hz}$ ), 8. 2 6 (1H, d,  $J=8. 8 \text{ Hz}$ ), 9. 3 6 (1H, b r. s).

MS (ESI, 陰イオン)  $m/z$ : 2 6 7 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

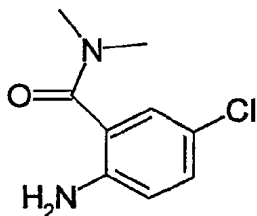
[参考例 3 6 0] 5-クロロ-N, N-ジメチル-2-ニトロベンズアミド



参考例 1 4 3 と同様の方法で 5-クロロ-2-ニトロ安息香酸とジメチルアミンを縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 8 6 (3H, s), 3. 1 6 (3H, s), 7. 3 8 (1H, d,  $J=2. 2 \text{ Hz}$ ), 7. 5 1 (1H, d d,  $J=2. 2, 8. 8 \text{ Hz}$ ), 8. 1 5 (1H, d,  $J=8. 8 \text{ Hz}$ ).

[参考例 3 6 1] 2-アミノ-5-クロロ-N, N-ジメチルベンズアミド

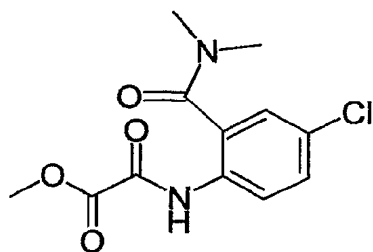


参考例 360 で得た化合物 (2.8 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) - 水 (40 ml) 混合溶液に、塩化鉄 (III) 6 水和物 (9.93 g)、亜鉛末 (8.01 g) を加え、20 分間加熱還流した。反応溶液をセライト 545 でろ過し、ろ液に酢酸 エチル エステル (200 ml) を加え、分液操作を行った。水層を酢酸 エチル エステル (100 ml × 2) で洗浄し、合せた有機層を蒸留水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : ヘキサン = 1 : 1 → 1 : 0 → メタノール : 塩化メチレン = 1 : 100) に付し、標題化合物 (2.41 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.13 (6H, s), 4.33 (2H, br), 6.65 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$  : 240 ( $\text{M} + \text{MeCN}$ ) $^+$ .

[参考例 362] 2- {4-クロロ-2- [(ジメチルアミノ) カルボニル] アニリノ} -2-オキソ酢酸 メチル エステル



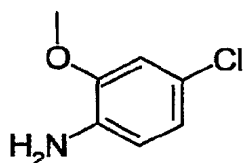
参考例 242 に記載された方法と同様にして、参考例 361 で得た化合物とク

クロロオキソ酢酸 メチル エステルより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.09 (6H, br), 3.96 (3H, s), 7.30 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=2.4$ , 8.8 Hz), 8.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 10.46 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 285 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 363] 4-クロロ-2-メトキシアニリン

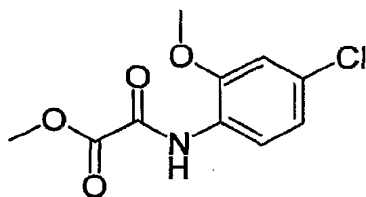


参考例 361に記載された方法と同様にして、5-クロロ-2-ニトロアニソールから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.65–3.95 (2H, br), 3.87 (3H, s), 6.61 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.74–6.78 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 199 ( $\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 364] 2-(4-クロロ-2-メトキシアニリノ)-2-オキソ酢酸  
メチル エステル



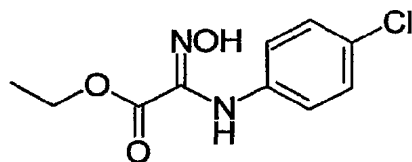
参考例 242に記載された方法と同様にして、参考例 363で得た化合物とクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 (3H, s), 3.97 (3H, s),

6. 90 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6. 98 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2$  Hz), 8. 35 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 9. 33–9. 44 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 244 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例365] 2-(4-クロロアニリノ)-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸  
エチル エステル

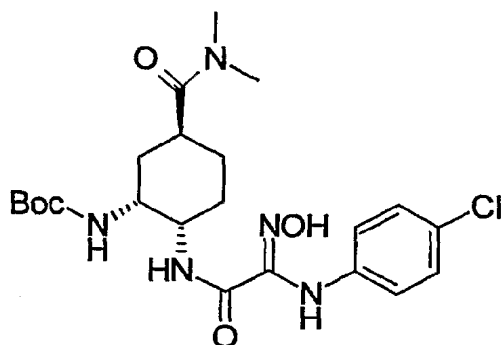


文献 (Gilchrist, T. L. ; Peek, M. E. ; Rees, C. W. ; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1975, 913.) 記載の方法と同様にして、4-クロロアニリン (3. 03 g) と 2-クロロ-2-ヒドロキシイミノ酢酸 エチル エステルから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 26 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1. 60–1. 80 (1H, br), 4. 28 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6. 85 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7. 24 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8. 15–8. 45 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 243 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例366] (1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロアニリノ)-2-(ヒドロキシイミノ)アセチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

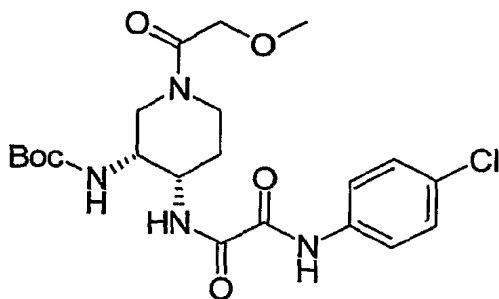


参考例 365 で得た化合物 (350 mg) のエタノール (5.0 ml) 溶液に参考例 144 で得た化合物 (597 mg) を加え 7.0℃ で 3 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=30：1) で精製し、標題化合物 (180 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1.46 (9H, s), 1.47–1.84 (6H, m), 1.88–1.95 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.90–3.97 (1H, m), 4.11–4.17 (1H, m), 6.84 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.18 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$  : 504 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[参考例 367] (3R, 4S) - 4 - { [2 - (4 - クロロアニリノ) - 2 - オキソアセチル] アミノ } - 1 - (2 - メトキシアセチル) ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル エステル



参考例 374 で得た化合物と参考例 220 で得た化合物から、参考例 214 に

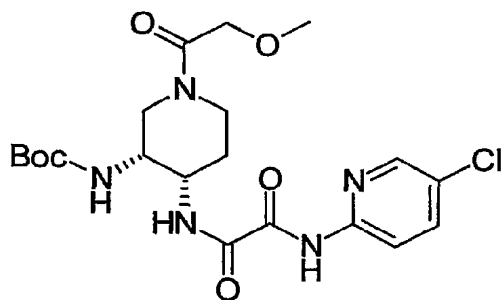


記載の方法と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.55–1.75 (1H, br), 1.94–2.07 (1H, br), 2.70–3.00 (1H, m), 3.10–3.37 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.88–4.22 (4H, m), 4.55–4.69 (1H, br), 4.80–4.90 (0.5H, br), 5.36–5.48 (0.5H, br), 7.20–7.30 (1H, br), 7.32 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20–8.40 (1H, br), 9.15–9.25 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 469 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例368] (3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–1–(2–メトキシアセチル)ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



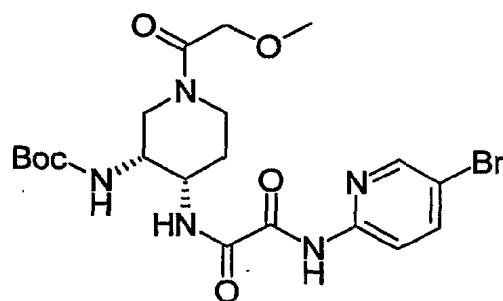
参考例266で得た化合物と参考例220で得た化合物から、参考例214に記載の方法と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.65–2.30 (2H, br), 2.68–3.02 (1H, m), 3.10–3.35 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.80–4.25 (4H, m), 4.45–4.70 (1H, m), 5.05–5.20 (0.5H, m), 5.80–5.93 (0.5H, m), 7.30–7.40 (1H, br), 7.71 (1H, br)

d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.95–8.05 (0.3H, br), 8.19 (1H, br d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, br. s), 8.38–8.53 (0.7H, br), 9.74–9.84 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 470 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

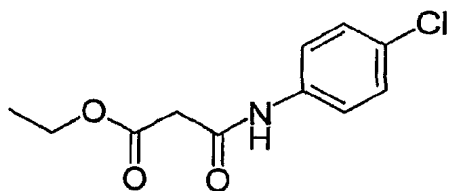
[参考例369] (3R, 4S)–4–({2–[(5–ブロモピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–1–(2–メトキシアセチル)ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



参考例375で得た化合物と参考例220で得た化合物から、参考例214に記載の方法と同様にして標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.50–1.75 (1H, m), 1.95–2.13 (1H, br), 2.70–2.98 (1H, m), 3.05–3.36 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.80–4.24 (4H, m), 4.57–4.73 (1H, br), 4.85–4.95 (0.25H, br), 5.10–5.15 (0.25H, br), 5.45–5.58 (0.5H, br), 7.30–7.38 (1H, m), 7.84 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.30–8.55 (1H, br), 8.40 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 9.68 (1H, br. s).

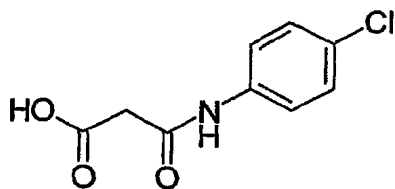
[参考例370] 3–(4–クロロアニリノ)–3–オキソプロピオン酸 エチル エステル



4-クロロアニリン (2.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、室温でマロン酸 エチル カリウム (3.2 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.1 g)、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (4.5 g) を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (4.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.32 (1H, br. s).

[参考例371] 3-(4-クロロアニリノ)-3-オキソプロピオン酸

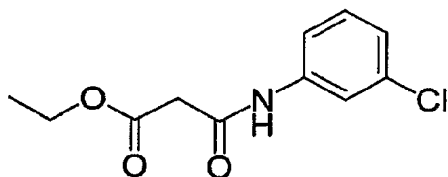


参考例370で得た化合物 (1.0 g) のエタノール (10 ml) 溶液に、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を滴下し加え、2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液 (10 ml) を加え、攪拌後、析出した不溶物を濾取し、標題化合物 (0.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.34 (2H, s), 7.35 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 10.26 (1

H, s), 12.66 (1H, br. s).

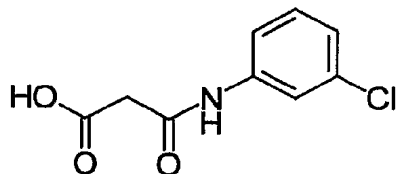
[参考例372] 3-(3-クロロアニリノ)-3-オキソプロピオン酸 エチル エステル



参考例370に記載した方法と同様にして、3-クロロアニリンとマロン酸エチル カリウムを縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.22-7.26 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 9.35 (1H, br. s).

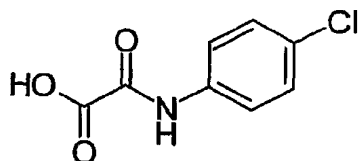
[参考例373] 3-(3-クロロアニリノ)-3-オキソプロピオン酸



参考例371に記載した方法と同様にして、参考例372で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.35 (2H, s), 7.11 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, s), 10.31 (1H, s), 12.67 (1H, br. s).

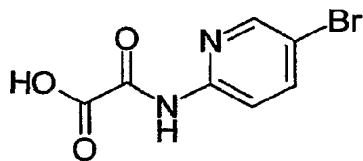
[参考例374] 2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソ酢酸



参考例 3 5 9 に記載した方法と同様にして、参考例 2 4 2 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 7.37 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.79 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 10.66 (1H, s).

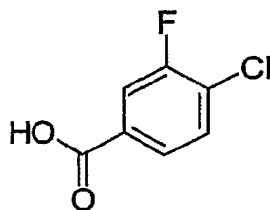
[参考例 3 7 5] 2-[(5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸



参考例 3 5 9 に記載された方法と同様にして、参考例 2 6 2 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 7.95–8.00 (1H, m), 8.08 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 10.74 (1H, s).

[参考例 3 7 6] 4-クロロ-3-フルオロ安息香酸

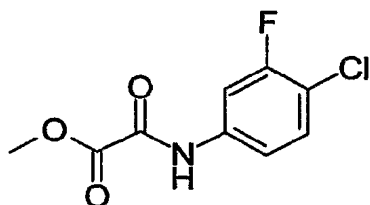


4-クロロ-3-フルオロベンズアルデヒド (10 g)、アミド硫酸 (18 g)、tert-ブチルアルコール (50 ml)、および水 (50 ml) からなる

混合溶液に、氷冷下亜塩素酸ナトリウム（17 g）を少量ずつ加え、徐々に室温に戻しながら4日間撹拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、水、1 規定塩酸水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をジイソプロピルエーテルとヘキサンからなる混合溶媒から再結晶し、標題化合物（11.2 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.72 (1H, dt,  $J=8.3, 1.5$  Hz), 7.77 (1H, dt,  $J=8.3, 1.6$  Hz), 7.82 (1H, dt,  $J=9.7, 1.5$  Hz), 13.45 (1H, s).

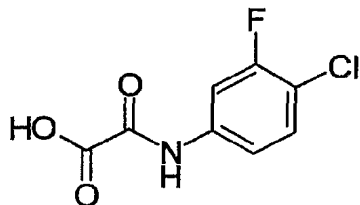
[参考例377] 2-(4-クロロ-3-フルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸  
メチル エステル



参考例356に記載された方法と同様にして、参考例376で得た化合物をクルチウス転移反応後、クロロオキソ酢酸 メチル エステルと縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.25–7.27 (1H, m), 7.39 (1H, t,  $J=8.5$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J=10.4, 2.4$  Hz), 8.90 (1H, br. s).

[参考例378] 2-(4-クロロ-3-フルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸

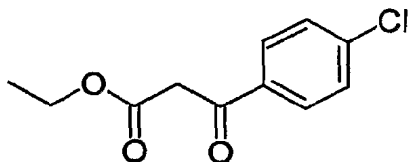


参考例359に記載された方法と同様にして、参考例377で得た化合物より

標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.52 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=12.0, 2.2\text{ Hz}$ ), 10.83 (1H, br. s).

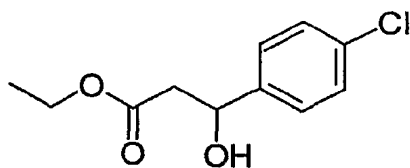
〔参考例 379〕 3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロピオン酸 エチル エステル



マロン酸 エチル カリウム (8.2 g) の酢酸 エチル エステル (100 ml) 懸濁液に、氷冷下トリエチルアミン (17 ml) および塩化マグネシウム (5.5 g) を加え、徐々に室温に戻しながら 18 時間攪拌した。一方、4-クロロ安息香酸 (5.0 g)、塩化チオニル (12 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴)、およびトルエン (100 ml) からなる懸濁液を、1 時間加熱還流した後、反応液を濃縮した。得られた残渣を酢酸 エチル エステルに溶解し、氷冷下上記反応液に滴下し加え、徐々に室温に戻しながら 18 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、30 分間攪拌後有機層を分取した。得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて分離、精製し、標題化合物 (6.4 g) を得た。

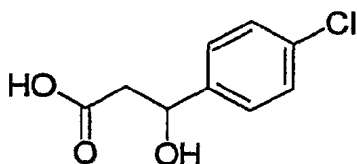
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.96 (2H, s), 4.21 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

〔参考例 380〕 3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 エチル エステル



参考例 379 で得た化合物 (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (0.2 g) を少量ずつ加え、徐々に室温に戻しながら 2 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて分離、精製し、標題化合物 (0.56 g) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.70 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 2.71 (1H, d,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 3.37 (1H, d,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 4.18 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.09–5.13 (1H, m), 7.30–7.35 (5H, m).

[参考例 381] 3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸



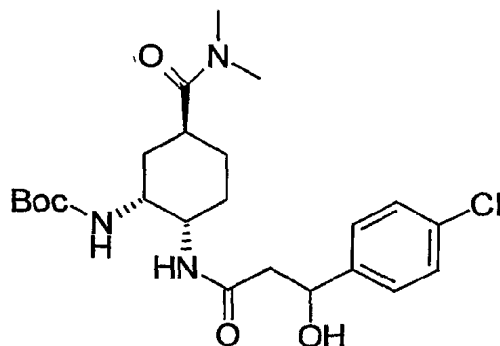
参考例 359 に記載された方法と同様にして、参考例 380 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.25–3.32 (1H, m), 4.89–4.95 (1H, m), 5.45–5.53 (1H, m), 7.35–7.36 (5H, m), 12.11–12.18 (1H, m).

MS (ESI, 陰イオン)  $m/z$ : 198 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

[参考例 382] (1R, 2S, 5S)-2-{[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチルエステル



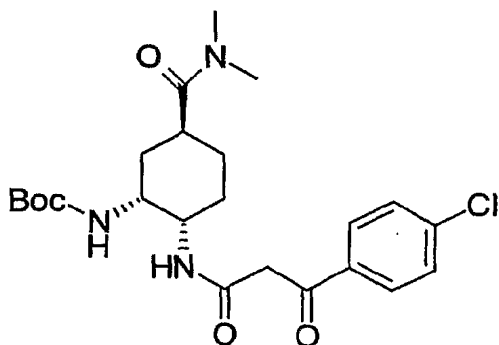


参考例 9 1 に記載された方法と同様にして、参考例 1 4 4 で得た化合物と参考例 3 8 1 で得た化合物を縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 2 1–1. 4 4 (2H, m), 1. 4 6 (9H, s), 1. 7 6–1. 9 2 (2H, m), 1. 9 5–2. 1 0 (2H, m), 2. 4 0–2. 5 5 (2H, m), 2. 5 5–2. 6 8 (1H, m), 2. 9 4 (3H, s), 3. 0 5 (3H, s), 3. 8 2–3. 9 6 (1H, m), 4. 0 2–4. 1 7 (1H, m), 4. 6 5–4. 8 0 (2H, m), 5. 0 3–5. 1 3 (1H, m), 7. 2 8–7. 3 3 (5H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 468 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 8 3] (1R, 2S, 5S)–2–{[3–(4–クロロフェニル)–3–オキソプロパノイル] アミノ}–5–[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



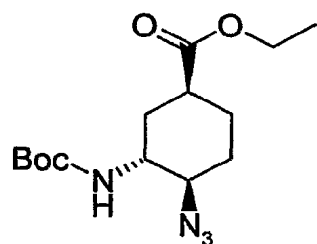
参考例 3 8 2 で得た化合物 (0. 5 g) の 1, 4–ジオキサン (20 ml) 溶

液に、室温で二酸化マンガン（0.47 g）を加え、4日間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物を濾去し、得られた濾液を減圧下濃縮して、標題化合物（0.46 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.28–1.39 (1H, m), 1.40 (9H, s), 1.41–1.63 (3H, m), 2.25–2.42 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.90–2.97 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.89–3.97 (1H, m), 4.88–4.98 (1H, m), 6.65–6.70 (1H, m), 7.30–7.35 (4H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=2.9, 1.7\text{ Hz}$ ).

MS (ESI, 陰イオン)  $m/z$ : 464 ( $\text{M-H}^-$ ).

[参考例384] (1S, 3R, 4R)–4–アジド–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

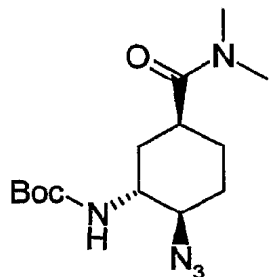


参考例249に記載された方法と同様にして、参考例248で得た化合物より標題化合物を得た。

$[\alpha]_D^{25} + 62^\circ$  ( $c=1$ , クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.46 (9H, s), 1.61 (1H, s), 1.61–1.71 (2H, m), 1.81–1.90 (1H, m), 1.97–2.03 (1H, m), 2.22–2.28 (1H, m), 2.56–2.60 (1H, m), 3.54 (1H, br. s), 3.63–3.68 (1H, m), 4.16 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.58 (1H, br. s),

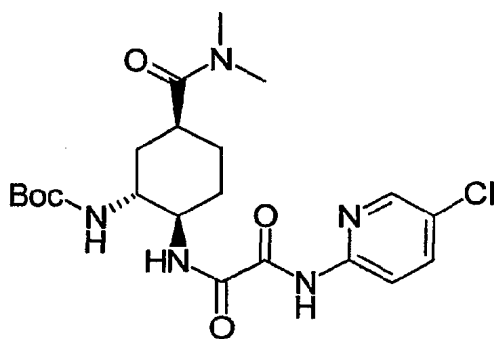
[参考例 385] (1R, 2R, 5S) - 2 - アジド - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル



参考例 250 及び参考例 251 に記載された方法と同様にして、参考例 384 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.40–2.20 (6H, m), 2.70–2.80 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.60–3.78 (1H, m), 3.83–3.95 (1H, m), 4.65 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

[参考例 386] (1R, 2R, 5S) - 2 - ( { 2 - [ (5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソアセチル } アミノ ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル



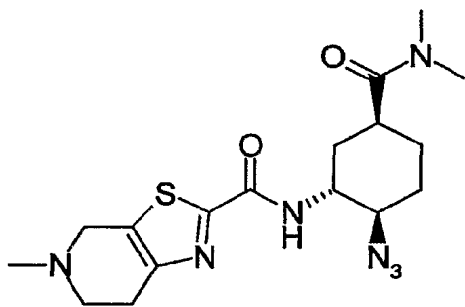
参考例 90 に記載された方法と同様にして、参考例 385 で得た化合物のアジド基をアミノ基へと変換後、参考例 91 に記載された方法と同様にして、参考例 266 で得た化合物と縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13–2.25 (16H, m), 2.94 (

3 H, s), 3. 0 3 (3 H, s), 3. 6 0 – 3. 7 8 (1 H, m), 4. 1 3 – 4. 3 1 (1 H, m), 4. 4 5 – 4. 6 5 (1 H, m), 7. 8 0 (1 H, dd, J = 8. 8, 2. 4 Hz), 8. 0 3 (1 H, br. s), 8. 2 1 (1 H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 2 9 (1 H, d, J = 2. 4 Hz), 9. 7 1 (1 H, s).

MS (ESI) m/z : 468 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 387] N- {(1R, 2R, 5S)-2-アジド-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

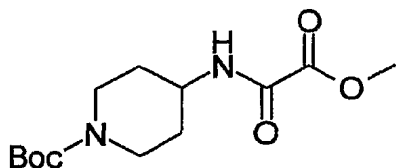


参考例 252 に記載された方法と同様にして、参考例 385 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 7 5 – 2. 0 8 (6 H, m), 2. 2 0 – 2. 3 2 (1 H, m), 2. 5 1 (3 H, s), 2. 7 5 – 2. 9 7 (4 H, m), 2. 9 5 (3 H, s), 3. 0 4 (3 H, s), 3. 6 5 – 3. 8 0 (3 H, m), 4. 2 7 – 4. 3 9 (1 H, m), 7. 1 7 – 7. 2 8 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 392 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 388] 4-[(2-メトキシ-2-オキソアセチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

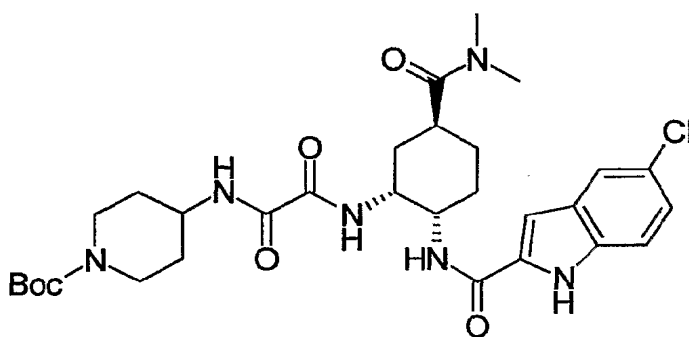


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、（4-アミノ-N-tert-ブトキシカルボニル）ピペリジンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.46 (9H, s), 1.34–1.51 (2H, m), 1.89–1.98 (2H, m), 2.82–2.96 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.88–4.14 (3H, m), 6.96–7.07 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  : 287 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 389] 4- { [2- ( { (1R, 2S, 5S) -2- { [ (5-クロ  
ロ-インドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- [ (ジメチルアミノ)  
カルボニル] シクロヘキシル } アミノ) -2-オキソアセチル] アミノ } ピペリ  
ジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



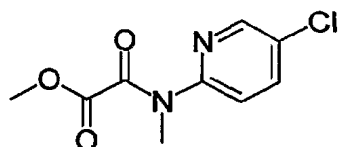
実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 310 で得た化合物と参考例 388 で得た化合物から標題化合物を得た。

$$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)} \delta : 1.46 (9\text{H, s}), 1.35-2.28 (11\text{H, m}), 2.70-3.18 (9\text{H, m}), 3.80-4.57 (4\text{H, m}), 6.80-7.20 (4\text{H, m}), 7.20-7.40 (2\text{H, m}), 7.40-7.60 (2\text{H, m}), 7.60-7.80 (2\text{H, m}), 7.80-8.00 (2\text{H, m}), 8.00-8.20 (2\text{H, m}), 8.20-8.40 (2\text{H, m}), 8.40-8.60 (2\text{H, m}), 8.60-8.80 (2\text{H, m}), 8.80-9.00 (2\text{H, m}), 9.00-9.20 (2\text{H, m}), 9.20-9.40 (2\text{H, m}), 9.40-9.60 (2\text{H, m}), 9.60-9.80 (2\text{H, m}), 9.80-10.00 (2\text{H, m}), 10.00-10.20 (2\text{H, m}), 10.20-10.40 (2\text{H, m}), 10.40-10.60 (2\text{H, m}), 10.60-10.80 (2\text{H, m}), 10.80-11.00 (2\text{H, m}), 11.00-11.20 (2\text{H, m}), 11.20-11.40 (2\text{H, m}), 11.40-11.60 (2\text{H, m}), 11.60-11.80 (2\text{H, m}), 11.80-12.00 (2\text{H, m}), 12.00-12.20 (2\text{H, m}), 12.20-12.40 (2\text{H, m}), 12.40-12.60 (2\text{H, m}), 12.60-12.80 (2\text{H, m}), 12.80-13.00 (2\text{H, m}), 13.00-13.20 (2\text{H, m}), 13.20-13.40 (2\text{H, m}), 13.40-13.60 (2\text{H, m}), 13.60-13.80 (2\text{H, m}), 13.80-14.00 (2\text{H, m}), 14.00-14.20 (2\text{H, m}), 14.20-14.40 (2\text{H, m}), 14.40-14.60 (2\text{H, m}), 14.60-14.80 (2\text{H, m}), 14.80-15.00 (2\text{H, m}), 15.00-15.20 (2\text{H, m}), 15.20-15.40 (2\text{H, m}), 15.40-15.60 (2\text{H, m}), 15.60-15.80 (2\text{H, m}), 15.80-16.00 (2\text{H, m}), 16.00-16.20 (2\text{H, m}), 16.20-16.40 (2\text{H, m}), 16.40-16.60 (2\text{H, m}), 16.60-16.80 (2\text{H, m}), 16.80-17.00 (2\text{H, m}), 17.00-17.20 (2\text{H, m}), 17.20-17.40 (2\text{H, m}), 17.40-17.60 (2\text{H, m}), 17.60-17.80 (2\text{H, m}), 17.80-18.00 (2\text{H, m}), 18.00-18.20 (2\text{H, m}), 18.20-18.40 (2\text{H, m}), 18.40-18.60 (2\text{H, m}), 18.60-18.80 (2\text{H, m}), 18.80-19.00 (2\text{H, m}), 19.00-19.20 (2\text{H, m}), 19.20-19.40 (2\text{H, m}), 19.40-19.60 (2\text{H, m}), 19.60-19.80 (2\text{H, m}), 19.80-20.00 (2\text{H, m}), 20.00-20.20 (2\text{H, m}), 20.20-20.40 (2\text{H, m}), 20.40-20.60 (2\text{H, m}), 20.60-20.80 (2\text{H, m}), 20.80-21.00 (2\text{H, m}), 21.00-21.20 (2\text{H, m}), 21.20-21.40 (2\text{H, m}), 21.40-21.60 (2\text{H, m}), 21.60-21.80 (2\text{H, m}), 21.80-22.00 (2\text{H, m}), 22.00-22.20 (2\text{H, m}), 22.20-22.40 (2\text{H, m}), 22.40-22.60 (2\text{H, m}), 22.60-22.80 (2\text{H, m}), 22.80-23.00 (2\text{H, m}), 23.00-23.20 (2\text{H, m}), 23.20-23.40 (2\text{H, m}), 23.40-23.60 (2\text{H, m}), 23.60-23.80 (2\text{H, m}), 23.80-24.00 (2\text{H, m}), 24.00-24.20 (2\text{H, m}), 24.20-24.40 (2\text{H, m}), 24.40-24.60 (2\text{H, m}), 24.60-24.80 (2\text{H, m}), 24.80-25.00 (2\text{H, m}), 25.00-25.20 (2\text{H, m}), 25.20-25.40 (2\text{H, m}), 25.40-25.60 (2\text{H, m}), 25.60-25.80 (2\text{H, m}), 25.80-26.00 (2\text{H, m}), 26.00-26.20 (2\text{H, m}), 26.20-26.40 (2\text{H, m}), 26.40-26.60 (2\text{H, m}), 26.60-26.80 (2\text{H, m}), 26.80-27.00 (2\text{H, m}), 27.00-27.20 (2\text{H, m}), 27.20-27.40 (2\text{H, m}), 27.40-27.60 (2\text{H, m}), 27.60-27.80 (2\text{H, m}), 27.80-28.00 (2\text{H, m}), 28.00-28.20 (2\text{H, m}), 28.20-28.40 (2\text{H, m}), 28.40-28.60 (2\text{H, m}), 28.60-28.80 (2\text{H, m}), 28.80-29.00 (2\text{H, m}), 29.00-29.20 (2\text{H, m}), 29.20-29.40 (2\text{H, m}), 29.40-29.60 (2\text{H, m}), 29.60-29.80 (2\text{H, m}), 29.80-30.00 (2\text{H, m}), 30.00-30.20 (2\text{H, m}), 30.20-30.40 (2\text{H, m}), 30.40-30.60 (2\text{H, m}), 30.60-30.80 (2\text{H, m}), 30.80-31.00 (2\text{H, m}), 31.00-31.20 (2\text{H, m}), 31.20-31.40 (2\text{H, m}), 31.40-31.60 (2\text{H, m}), 31.60-31.80 (2\text{H, m}), 31.80-32.00 (2\text{H, m}), 32.00-32.20 (2\text{H, m}), 32.20-32.40 (2\text{H, m}), 32.40-32.60 (2\text{H, m}), 32.60-32.80 (2\text{H, m}), 32.80-33.00 (2\text{H, m}), 33.00-33.20 (2\text{H, m}), 33.20-33.40 (2\text{H, m}), 33.40-33.60 (2\text{H, m}), 33.60-33.80 (2\text{H, m}), 33.80-34.00 (2\text{H, m}), 34.00-34.20 (2\text{H, m}), 34.20-34.40 (2\text{H, m}), 34.40-34.60 (2\text{H, m}), 34.60-34.80 (2\text{H, m}), 34.80-35.00 (2\text{H, m}), 35.00-35.20 (2\text{H, m}), 35.20-35.40 (2\text{H, m}), 35.40-35.60 (2\text{H, m}), 35.60-35.80 (2\text{H, m}), 35.80-36.00 (2\text{H, m}), 36.00-36.20 (2\text{H, m}), 36.20-36.40 (2\text{H, m}), 36.40-36.60 (2\text{H, m}), 36.60-36.80 (2\text{H, m}), 36.80-37.00 (2\text{H, m}), 37.00-37.20 (2\text{H, m}), 37.20-37.40 (2\text{H, m}), 37.40-37.60 (2\text{H, m}), 37.60-37.80 (2\text{H, m}), 37.80-38.00 (2\text{H, m}), 38.00-38.20 (2\text{H, m}), 38.20-38.40 (2\text{H, m}), 38.40-38.60 (2\text{H, m}), 38.60-38.80 (2\text{H, m}), 38.80-39.00 (2\text{H, m}), 39.00-39.20 (2\text{H, m}), 39.20-39.40 (2\text{H, m}), 39.40-39.60 (2\text{H, m}), 39.60-39.80 (2\text{H, m}), 39.80-40.00 (2\text{H, m}), 40.00-40.20 (2\text{H, m}), 40.20-40.40 (2\text{H, m}), 40.40-40.60 (2\text{H, m}), 40.60-40.80 (2\text{H, m}), 40.80-41.00 (2\text{H, m}), 41.00-41.20 (2\text{H, m}), 41.20-41.40 (2\text{H, m}), 41.40-41.60 (2\text{H, m}), 41.60-41.80 (2\text{H, m}), 41.80-42.00 (2\text{H, m}), 42.00-42.20 (2\text{H, m}), 42.20-42.40 (2\text{H, m}), 42.40-42.60 (2\text{H, m}), 42.60-42.80 (2\text{H, m}), 42.80-43.00 (2\text{H, m}), 43.00-43.20 (2\text{H, m}), 43.20-43.40 (2\text{H, m}), 43.40-43.60 (2\text{H, m}), 43.60-43.80 (2\text{H, m}), 43.80-44.00 (2\text{H, m}), 44.00-44.20 (2\text{H, m}), 44.20-44.40 (2\text{H, m}), 44.40-44.60 (2\text{H, m}), 44.60-44.80 (2\text{H, m}), 44.80-45.00 (2\text{H, m}), 45.00-45.20 (2\text{H, m}), 45.20-45.40 (2$$

m), 6.78 (1H, s), 7.15–8.12 (6H, m), 9.45 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 617 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例390] 2-[(5-クロロピリジン-2-イル) (メチル) アミノ] -2-オキソ酢酸 メチル エステル

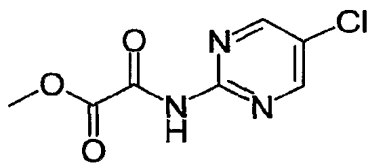


参考例242に記載された方法と同様にして、5-クロロ-N-メチル-2-ピリジンアミンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.43 (3H, s), 3.81 (3H, s), 7.08 (1H, br. s), 7.68–7.78 (1H, m), 8.27 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 229 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例391] 2-[(5-クロロピリミジン-2-イル) アミノ] -2-オキソ酢酸 メチル エステル

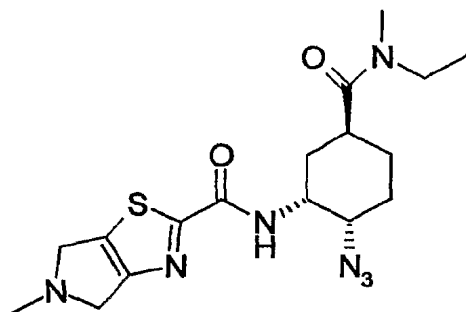


参考例242に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-クロロピリミジンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.00 (3H, s), 8.63 (2H, s), 9.58 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 215 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 392] N-((1R, 2S, 5S)-2-アジド-5-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボキサミド

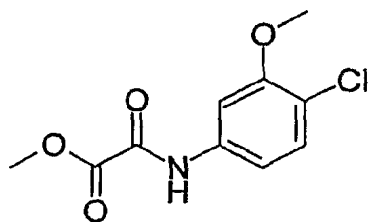


参考例 252 に記載された方法と同様にして、参考例 323 で得た化合物と参考例 293 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08, 1.15 (3H, each t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.74–1.88 (4H, m), 2.12–2.22 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.81–2.86 (1H, m), 2.89, 2.96 (3H, each s), 3.28–3.43 (2H, m), 3.91–4.10 (5H, m), 4.60–4.62 (1H, m), 7.21 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 392 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 393] 2-(4-クロロ-3-メトキシアニリノ)-2-オキソ酢酸メチル エステル

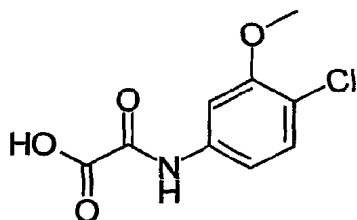


参考例 361 に記載された方法と同様にして 2-クロロ-5-ニトロアニソ-

ルを還元し、アミノ体を得た後、参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、クロロオキソ酢酸 メチル エステルと縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.93 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.89 (1H, br. s).

[参考例 3 9 4] 2-(4-クロロ-3-メトキシアニリノ)-2-オキソ酢酸



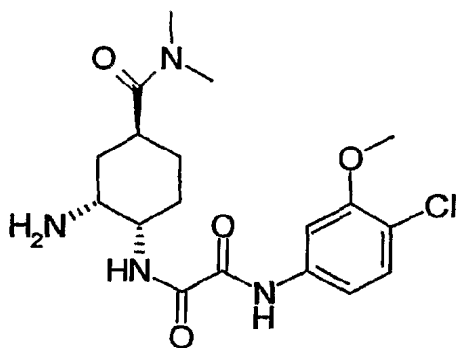
参考例 3 5 9 に記載された方法と同様にして、参考例 3 9 3 で得た化合物を加水分解することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.81 (3H, s), 7.36 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 10.79 (1H, s).

MS (ESI, 陰イオン)  $m/z$ : 228 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

[参考例 3 9 5]  $\text{N}^1$ -{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}- $\text{N}^2$ -(4-クロロ-3-メトキシフェニル)エタンジアミド



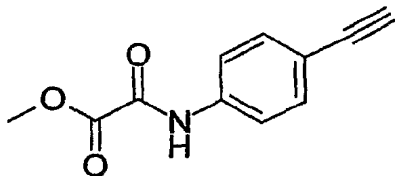


参考例 97 に記載された方法と同様にして、参考例 144 で得た化合物と参考例 394 で得た化合物を縮合した後、参考例 69 に記載した方法と同様に塩酸で処理し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.48–2.00 (8H, m), 2.84–2.93 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.33–3.35 (1H, m), 3.89–3.94 (4H, m), 7.06 (1H, dd,  $J=8.5, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 9.43 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 397 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例 396] 2-(4-エチルアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル

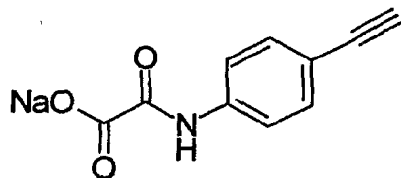


参考例 242 に記載された方法と同様にして、4-エチルアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.09 (1H, s), 3.98 (3H, s), 7.50 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )

), 8.89 (1H, br. s).

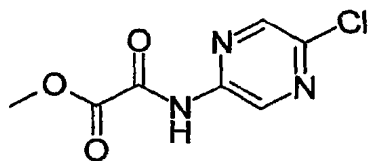
[参考例397] 2-(4-エチニルアニリノ)-2-オキソ酢酸 ナトリウム塩



参考例266に記載された方法と同様にして、参考例396で得た化合物を水酸化ナトリウムで加水分解することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.06 (1H, s), 7.39 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.80 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 10.33 (1H, br. s).

[参考例398] 2-[(5-クロロピラジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル

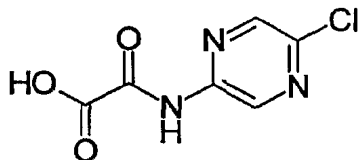


参考例242に記載された方法と同様にして、文献(Sato, Nobuhikoら, J. Heterocycl. Chem. 1982, 19(3), 673-4)に従って合成した2-アミノ-5-クロロピラジン及びクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.02 (3H, s), 8.35 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 9.37 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 9.41 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 216 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 399] 2-[(5-クロロピラジン-2-イル) アミノ]-2-オキソ酢酸

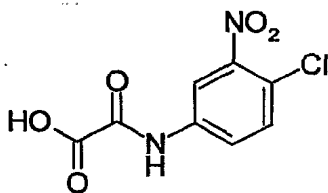


参考例 359 に記載された方法と同様にして、参考例 398 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, br. s), 11.30 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$ : 201  $\text{M}^+$ .

[参考例 400] 2-(4-クロロ-3-ニトロアニリノ)-2-オキソ酢酸

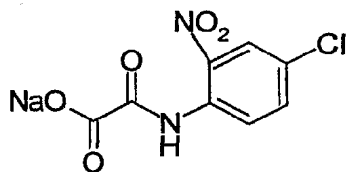


参考例 242 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-3-ニトロアニリンとクロロオキソ酢酸メチルエステルを縮合した後、参考例 359 に記載した方法と同様に加水分解し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.76 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.24 (1H, s). カルボン酸のプロトン見えず。

MS (EI)  $m/z$ : 244  $\text{M}^+$ .

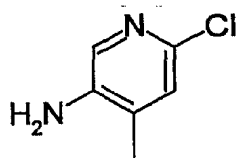
[参考例 401] 2-(4-クロロ-2-ニトロアニリノ)-2-オキソ酢酸 ナトリウム塩



参考例 242 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-ニトロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルを縮合した後、参考例 266 に記載した方法と同様に加水分解し、得られた残渣をメタノールに溶かし、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、生じた沈殿をろ取することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.84 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.89 (1H, s).

[参考例 402] 6-クロロ-4-メチル-3-ピリジンアミン

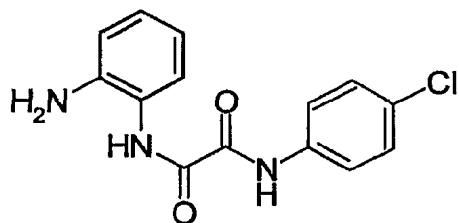


2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジン (173 mg) をエタノール (5 ml) に溶解し、触媒量のラネーニッケルを加えて水素雰囲気下室温で 9 時間攪拌した。触媒をろ去し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=3:2) で精製し、標題化合物 (113 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 3.85 (2H, br. s), 6.96 (1H, s), 7.74 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$ : 142  $\text{M}^+$ .

[参考例 403]  $\text{N}^1$ -(2-アミノフェニル)- $\text{N}^2$ -(4-クロロフェニル)エタンジアミド

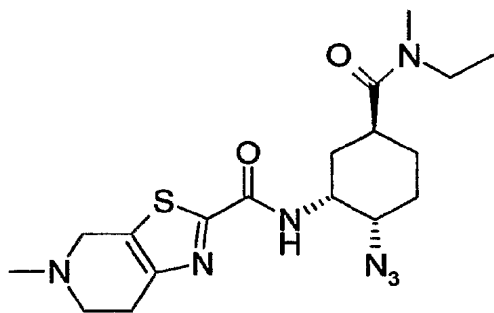


参考例 59 に記載されて方法と同様にして、1, 2-ベンゼンジアミンと参考例 374 で得た化合物を縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5.00 (2H, s), 6.59–6.63 (1H, m), 6.78 (1H, dd,  $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$ ), 6.96–7.01 (1H, m), 7.25 (1H, dd,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.91 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 10.04 (1H, s), 10.91 (1H, s).

MS (FAB): 290 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 404] N-((1R, 2S, 5S)-2-アジド-5-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

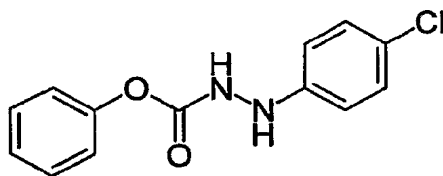


参考例 252 に記載された方法と同様にして、参考例 323 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.08 (1/2 of 3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.14 (1/2 of 3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.70–1.

9.0 (4H, m), 2.10–2.25 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.78–3.00 (8H, m), 3.25–3.45 (2H, m), 3.69 (1H, d,  $J=13.4$  Hz), 3.73 (1H, d,  $J=13.4$  Hz), 3.87–3.95 (1H, m), 4.55–4.62 (1H, m), 7.26 (1H, d,  $J=7.6$  Hz).

[参考例405] 2-(4-クロロフェニル)-1-ヒドラジンカルボン酸 フェニル エステル

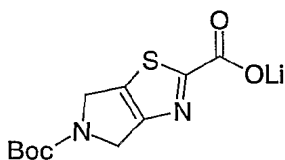


(4-クロロフェニル) ヒドラジン 塩酸塩 (3.00 g) をテトラヒドロフラン (50 ml)、ジエチルエーテル (50 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解させ、有機層を分離後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することで (4-クロロフェニル) ヒドラジンを褐色固体として得た。これをベンゼン (15 ml) に溶解後、加熱還流させたところに、炭酸ジフェニルエステル (5.22 g) のベンゼン (8.0 ml) 溶液を30分間以上かけて滴下した。19時間還流後、室温まで放冷し、濃縮後、ベンゼン (15 ml) を加え、超音波でサスペンションとし、ヘキサン (50 ml) を加え、30分間攪拌後、不溶物を濾取、乾燥し、標題化合物 (1.05 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.86 (1H, br. s), 6.83–6.92 (3H, m), 7.17 (1H, br. s), 7.20–7.32 (4H, m), 7.37 (2H, t,  $J=7.7$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 263 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

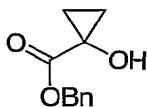
[参考例406] 5-tert-ブトキシカルボニル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 10 に記載された方法と同様にして、参考例 33 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 4.30–4.70 (4H, m).

[参考例 407] 1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸 ベンジル エステル

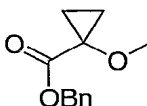


1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸 (409 mg) のテトラヒドロフラン (3.0 ml) 溶液に、トリエチルアミン (1.0 ml)、臭化ベンジル (650  $\mu$ l) を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応液に塩化メチレン、1 規定塩酸水溶液を加え、二層とした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=4:1) で精製し、標題化合物 (607 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16 (2H, dd,  $J=7.9, 4.9$  Hz), 1.32 (2H, dd,  $J=7.9, 4.9$  Hz), 3.09 (0.5H, s), 3.11 (0.5H, s), 5.17 (2H, s), 7.30–7.39 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 192 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 408] 1-メトキシシクロプロパンカルボン酸 ベンジル エステル

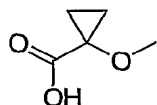


参考例 407 で得た化合物 (600 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に、60%油性水素化ナトリウム (345 mg)、ヨウ化メチル (900  $\mu$ l) を加え、28時間還流した。反応液に酢酸 エチル エステル、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、二層とした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 10 : 1) で精製し、標題化合物 (340 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16 (2H, dd,  $J=7.9, 4.8\text{ Hz}$ ), 1.31 (2H, dd,  $J=7.9, 4.8\text{ Hz}$ ), 3.42 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.30–7.39 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 207 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 409] 1-メトキシシクロプロパンカルボン酸

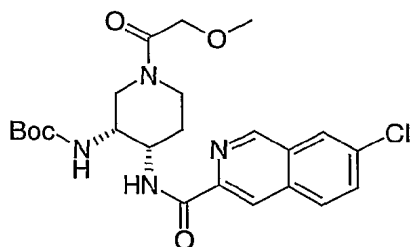


参考例 152 に記載された方法と同様にして、参考例 408 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (2H, dd,  $J=8.0, 4.9\text{ Hz}$ ), 1.38 (2H, dd,  $J=8.0, 4.9\text{ Hz}$ ), 3.45 (3H, s), 8.80–9.00 (1H, br).

[参考例 410] (3R, 4S) - 4 - { [ (7-クロロイソキノリン-3-イル) カルボニル] アミノ } - 1 - (2-メトキシアセチル) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



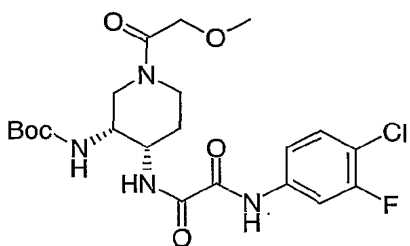


参考例 214 に記載された方法と同様にして、参考例 220 で得た化合物と参考例 57 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, br s), 1.62–1.80 (1H, m), 2.04–2.22 (1H, m), 2.95–3.32 (1H, m), 3.38–3.53 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.84–3.95 (1H, m), 4.02–4.27 (3H, m), 4.30–4.65 (2H, m), 4.87–4.98 (0.5H, br), 5.32–5.43 (0.5H, br), 7.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, s), 8.55–8.66 (0.7H, br), 8.58 (1H, s), 8.73–8.85 (0.3H, br), 9.14 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$ : 477 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 411] (3R, 4S)–4–{[2–(4–クロロ–3–フルオロアニリノ)–2–オキソアセチル]アミノ}–1–(2–メトキシアセチル)ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



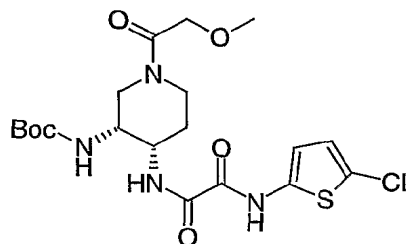
参考例 214 に記載された方法と同様にして、参考例 220 で得た化合物と参考例 377 で得た化合物を縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.60–1.75 (1

H, m), 1.92–2.08 (1H, m), 2.68–2.80 (0.5H, m), 2.88–3.03 (0.5H, m), 3.06–3.24 (0.5H, m), 3.27–3.36 (0.5H, m), 3.45 (3H, s), 3.90–4.22 (5H, m), 4.56–4.71 (1H, m), 4.80–4.92 (0.3H, br), 5.44–5.54 (0.7H, br), 7.24 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 7.35 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J=8.3, 2.3$  Hz), 8.20–8.42 (1H, br), 9.18–9.28 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 487 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例412] (3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロ–2–チエニル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–1–(2–メトキシアセチル)ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



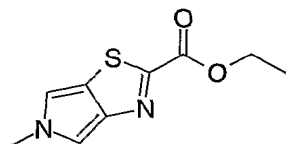
参考例214に記載された方法と同様にして、参考例220で得た化合物と参考例356で得た化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩から、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.55–1.75 (1H, br), 1.90–2.10 (1H, br), 2.68–2.80 (0.7H, m), 2.90–3.03 (0.3H, br), 3.07–3.22 (0.3H, br), 3.25–3.35 (0.7H, br), 3.45 (3H, s), 3.83–4.22 (5H, m), 4.55–4.70 (1H, br), 4.80–4.90 (0.2H, br), 5.07–5.14 (0.2H, br), 5.44–5.55 (0.6H, br), 6.58–6.64 (1H, br), 6.

7.3 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 8.05–8.27 (1H, br), 9.65–9.88 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 475 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 413] 5-メチル-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾロ-2-カルボン酸 エチル エステル



1) 3-ブロモ-2-ブタノン (26.36 g) のエタノール (250 ml) 溶液に 2-チオキソ酢酸 エチル エステル (26.75 g) を加え、14 時間還流した。反応液を冷却後、減圧濃縮し、残さに酢酸 エチル エステル、飽和食塩水を加え二層とした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=6:1) で精製し、4,5-ジメチルチアゾール-2-カルボン酸 エチル エステル (19.53 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.42 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 4.45 (2H, q,  $J=7.1$  Hz).

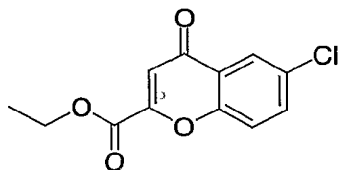
2) 上記の生成物 (19.53 g) の 1,2-ジクロロエタン (500 ml) 溶液に N-ブロモコハク酸イミド (62.42 g)、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (227 mg) を加え、42 時間還流した。反応液を冷却後、水、塩化メチレンを加え二層とし、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮し、粗生成物 (40.54 g) を暗褐色オイルとして得た。得られた粗生成物 (8.41 g) のアセトニトリル溶液 (400 ml) に、0℃でトリエチルアミン (8.0 ml)、2 モルメチルアミンテトラヒドロフラン溶液 (11.0 ml) を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に塩化メチレン、飽和食塩水を加え二

層とした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝3：1）で精製し、標題化合物（270mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.91 (3H, s), 4.48 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 211 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例414] 6-クロロ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸  
エチル エステル



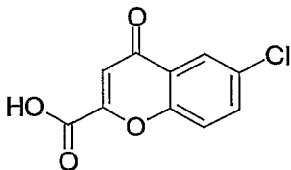
アルゴン置換下、エタノール(10ml)に油性約60%水素化ナトリウム(1.68g)を加え、室温で10分間攪拌した。シュウ酸 ジエチル エステル(3.36ml)を加えた後、5'-クロロ-2'-ヒドロキシアセトフェノン(2.82g)のエタノール溶液(20ml)を滴下し、エタノール(40ml)を追加して、1時間半還流、14時間50℃で攪拌した。混合液に、濃硫酸(1.5ml)、エタノール(10ml)を加え、4時間還流した。冷却後、減圧濃縮により、溶媒を半分に減らし、濃縮液にトルエン、1規定水酸化ナトリウム水溶液(15ml)を加えた。酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝7：1）で精製後、得られた固体をヘキサンで洗浄し、標題化合物(1.20g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.47 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, s), 7.58 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.1

6 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz) .

MS (ESI)  $m/z$  : 293 (M+MeCN+H)<sup>+</sup>.

[参考例415] 6-クロロ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸

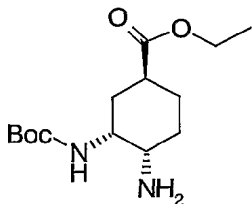


参考例359に記載された方法と同様にして、参考例414で得た化合物から  
標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.12 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.7$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz) .

MS (FAB)  $m/z$  : 225 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例416] (1S, 3R, 4S)-4-アミノ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

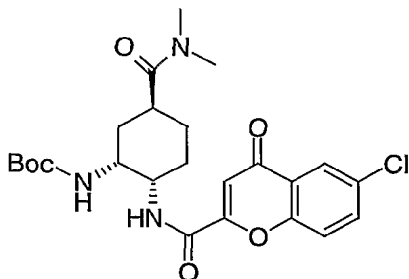


参考例90に記載された方法と同様にして、参考例249で得た化合物より標  
題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.20-1.80 (4H, m), 1.25 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.46 (9H, s), 1.85-2.00 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.84 (1H, br s), 4.12 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 4.75 (1H, br s) .

[参考例417] (1R, 2S, 5S)-2-{[(6-クロロ-4-オキソ-

4H-クロメン-2-イル) カルボニル] アミノ} -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



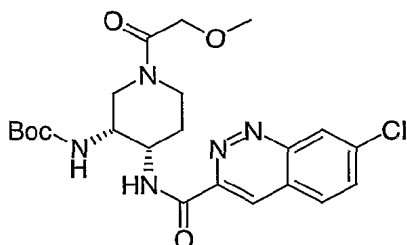
参考例 4 1 5 で得た化合物 (2 1 3 m g) の塩化チオニル (2. 0 m l) 溶液に、N, N-ジメチルホルムアミド (0. 0 2 m l) を加え、1 5 分間還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (4. 0 m l) 溶液とし、トリエチルアミン (5 0 0  $\mu$  l)、参考例 1 4 4 で得た化合物 (2 9 4 m g) を加え、室温で 1 5 分間攪拌した。反応液に酢酸 エチル エステル、1 0 % クエン酸水溶液を加え二層とした。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=3 0 : 1) で精製し、標題化合物 (2 3 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 3 3 - 1. 7 7 (3 H, m) , 1. 5 0 (9 H, s) , 1. 8 1 - 2. 3 4 (3 H, m) , 2. 6 3 - 2. 8 0 (1 H, m) , 2. 9 5 (3 H, s) , 3. 1 0 (3 H, s) , 3. 9 0 - 4. 0 4 (1 H, b r) , 4. 1 8 - 4. 3 1 (1 H, b r) , 4. 9 3 - 5. 1 2 (1 H, b r) , 7. 1 3 (1 H, s) , 7. 5 5 (1 H, d,  $J=8. 8 \text{ Hz}$ ) , 7. 6 6 (1 H, d d,  $J=8. 8, 2. 4 \text{ Hz}$ ) , 8. 1 4 (1 H, d,  $J=2. 4 \text{ Hz}$ ) , 8. 7 7 - 8. 9 2 (1 H, b r) .

MS (ESI)  $m/z$  : 4 9 2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 4 1 8] (3 R, 4 S) -4- { [(7-クロロシンノリン-3-イル) カルボニル] アミノ} -1- (2-メトキシアセチル) ピペリジン-3-イルカ

ルバミン酸 tert-ブチル エステル

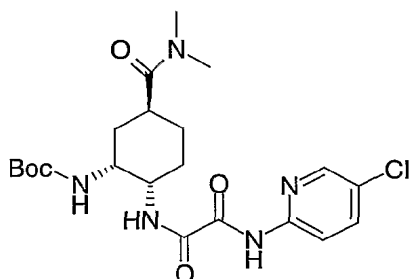


参考例 214 に記載された方法と同様にして、参考例 220 で得た化合物と参考例 297 に記載のエステルを加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (9H, s), 1.65–1.90 (1H, m), 1.90–2.15 (1H, m), 2.80–3.00 (0.6H, m), 3.00–3.15 (0.4H, m), 3.20–3.50 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.80–4.70 (6H, m), 4.87 (0.4H, br s), 5.30 (0.6H, br s), 7.78 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.61 (1H, s), 8.62–8.90 (1H, br), 8.73 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 478 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 419] (1R, 2S, 5S)–2–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル) アミノ]–2–オキソアセチル} アミノ)–5–[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

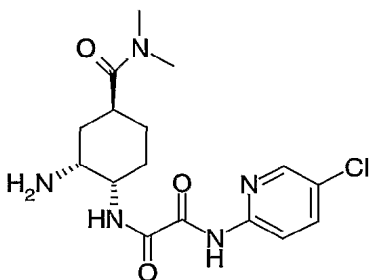


参考例 68 に記載された方法と同様にして、参考例 144 で得た化合物と参考例 266 で得た化合物を縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35–1.65 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.65–1.89 (2H, m), 1.90–2.10 (3H, m), 2.56–2.74 (1H, br), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.94–4.01 (1H, m), 4.18–4.27 (1H, m), 4.70–4.90 (0.7H, br), 5.80–6.20 (0.3H, br), 7.68 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, br s), 8.14 (1H, br d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, s), 9.72 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 468 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例420]  $\text{N}^1$ -{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}- $\text{N}^2$ -(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド 塩酸塩



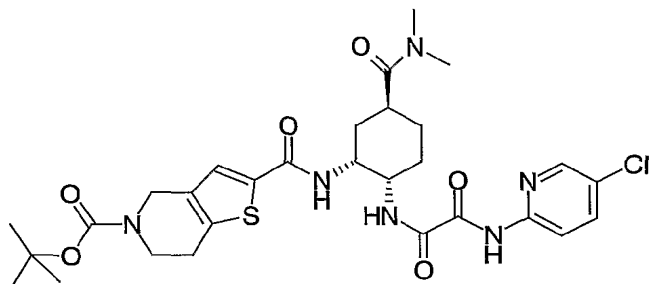
参考例69に記載された方法と同様にして、参考例419で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.38–1.51 (1H, m), 1.65–1.85 (3H, m), 1.96–2.10 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.23–3.33 (1H, m), 3.74 (1H, br s), 3.84–3.92 (1H, m), 8.02 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.34 (3H, br s), 8.46 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 8.96 (1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 10.34 (1H, s).



MS (ESI)  $m/z$ : 368 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例421] 2-[(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}アミノ)カルボニル]-6, 7-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル エステル

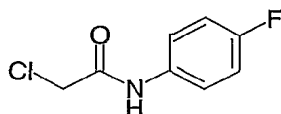


参考例420で得た化合物と5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸(WO 94/21599)を縮合し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 1.73-1.95 (3H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 2.82 (3H, br s), 2.94 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.60-3.80 (2H, m), 3.96-4.08 (1H, m), 4.44 (2H, br s), 4.66 (1H, br s), 6.74 (1H, br s), 7.20-7.32 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.13-8.25 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.75 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 633 (M+H)<sup>+</sup>.

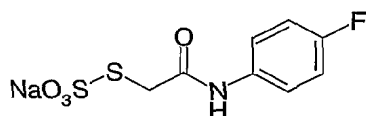
[参考例422] 2-クロロ-N-(4-フルオロフェニル)アセトアミド



参考例 350 に記載された方法と同様にして、p-フルオロアニリンより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.19 (2H, s), 7.05 (2H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.51 (2H, dd,  $J=9.1, 4.7\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, br s).

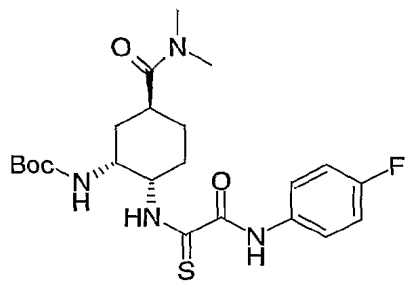
[参考例 423] S-[2-(4-フルオロアニリノ)-2-オキソエチル]チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 351 に記載された方法と同様にして、参考例 422 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.72 (2H, s), 7.14 (2H, t,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, dd,  $J=9.0, 5.1\text{ Hz}$ ), 10.21 (1H, s).

[参考例 424] (1R, 2S, 5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[2-(4-フルオロアニリノ)-2-オキソエタンチオイル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



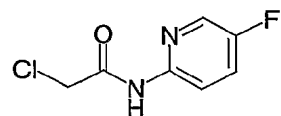
参考例 144 で得た化合物 (1.1 g) と参考例 423 で得た化合物 (1.24 g) とを N-メチルモルホリン (20 ml) に溶解し、室温から 15 分かけて 140℃ まで浴温を上げ、同温度で 15 分間加熱攪拌した。放冷後、反応液に氷水を加えて不溶物を濾取した。それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩

化メチレン：メタノール＝200：1→197：3）で精製して標題化合物（1.43 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.45 (9H, s), 1.70–2.10 (5H, m), 2.10–2.30 (1H, m), 2.60–2.80 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.30–4.50 (2H, m), 4.65–4.85 (1H, m), 7.06 (2H, t,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.50–7.70 (2H, m), 9.75–9.95 (1H, m), 10.13 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 467 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

〔参考例425〕 2-クロロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセトアミド

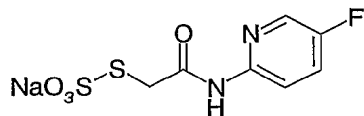


参考例352に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-フルオロピリジンより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 4.35 (2H, s), 7.74–7.82 (1H, m), 8.10 (1H, dd,  $J=9.0, 4.2\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$  : 188 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

〔参考例426〕 S-{2-[ (5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ] -2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩

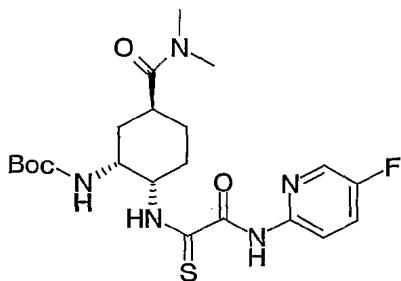


参考例353に記載された方法と同様にして、参考例425で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.75 (2H, s), 7.67–7.77

(1H, m), 8.07 (1H, dd,  $J=9.2, 4.2$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 10.48 (1H, s).

[参考例427] (1R, 2S, 5S) - 5 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - ({2 - [(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ] - 2-オキソエタンチオイル}アミノ)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

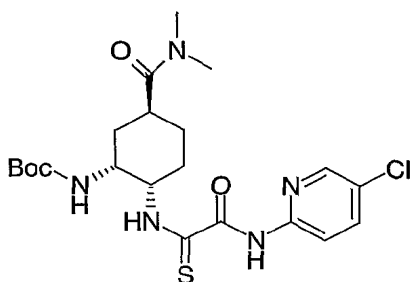


参考例144で得た化合物 (1.20 g) のピリジン (70 ml) 溶液を120℃に加熱し、参考例426で得た化合物 (2.42 g) を加え、30分間攪拌後、室温まで放冷し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に塩化メチレン (100 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml)、及び水 (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：テトラヒドロフラン=1：1) を用いて精製した。得られた固体をイソプロピルエーテル (40 ml) で1時間スラリー後、濾取、乾燥し、標題化合物 (920 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.70–2.10 (5H, m), 2.27 (1H, br s), 2.70 (1H, br s), 2.96 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.34–4.44 (2H, m), 4.77 (1H, br s), 7.44–7.51 (1H, m), 8.18–8.27 (2H, m), 9.90 (1H, br s), 10.57 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 468 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

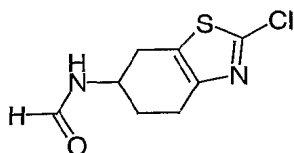
[参考例428] (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) アミノ ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ ) - 5 - [ ( ジメチルアミノ ) カルボニル ] シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル



参考例427に記載された方法と同様にして、参考例144で得た化合物と参考例353で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (9H, s), 1.65–2.35 (6H, m), 2.70 (1H, br s), 2.95 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.30–4.60 (2H, m), 4.87 (1/2H, br s), 6.92 (1/2H, br s), 7.69 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6$  Hz), 7.95–8.20 (1H, br), 8.29 (1H, s), 9.67 (1/2H, br s), 9.93 (1/2H, br s), 10.54 (1H, br s).

[参考例429] 2-クロロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-6-イルホルムアミド

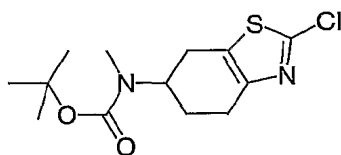


2-クロロ-5-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール (Helv. Chim. Acta., 1994年, 77巻, 1256頁) (4.53 g) のメタノール (200ml) 溶液に、酢酸アンモニウム (18.58 g)、

水素化シアノホウ素ナトリウム（10.68 g）を加え加熱還流した。19時間後塩酸を加え過剰の試薬を分解してから反応液を減圧下濃縮し、1規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、塩化メチレンを加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）に付し、溶媒を留去して淡黄色油状物（2.42 g）を得た。この油状物を塩化メチレン（100 ml）に溶解し、ギ酸（530  $\mu$ l）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（3.68 g）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（2.60 g）、N-メチルモルホリン（3.88 g）を加え、室温で攪拌した。20時間後反応液に塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）に付し、標題化合物（2.21 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.93–2.11 (2H, m), 2.63–2.69 (1H, m), 2.83–2.89 (2H, m), 3.13 (1H, dd,  $J=16.2, 4.4\text{ Hz}$ ), 4.46–4.48 (1H, m), 5.76 (1H, br s), 8.17 (1H, s).

[参考例430] N-（2-クロロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-6-イル）-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

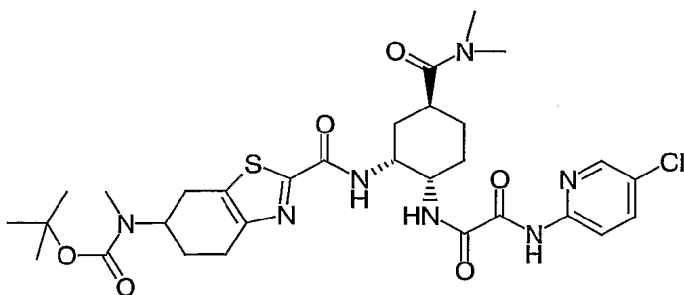


参考例429で得た化合物（2.11 g）のテトラヒドロフラン（50 ml）溶液に、1 Mボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液（14.6 ml）を加え加熱還流した。15時間後1モルボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液（6.0 ml）を追加し加熱還流した。4時間後エ

タノール（10 ml）、1規定塩酸（15 ml）を加え加熱還流した。3時間後減圧下反応液を濃縮し、1規定水酸化ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加え分液後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を塩化メチレン（50 ml）に溶解し、トリエチルアミン（1.28 g）、ジ-tert-ブチルジカルボナート（2.21 g）を加え室温で攪拌した。30分間後、塩化メチレンおよび1規定塩酸を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝2：1）に付し、標題化合物（2.26 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.96–1.98 (2H, m), 2.80–2.96 (7H, m), 4.40–4.50 (1H, m).  
 $\text{MS (FAB)}$   $m/z$ : 303 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例431] N-(2-[(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}アミノ)カルボニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-6-イル)-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例430で得た化合物（1.0 g）のジエチルエーテル（10 ml）-テトラヒドロフラン（5 ml）溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却後1.6規定tert-ブチルリチウムペンタン溶液（3.1 ml）を加え20分間攪拌後、炭酸ガスを20分間導入した。反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮することで6-[(tert-

rt-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩を得た。

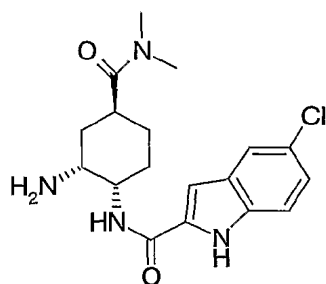
参考例420で得た化合物 (490.5mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液に上記反応で得られたカルボン酸 リチウム塩 (350.2mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (287.6mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (202.7mg)、及びN-メチルモルホリン (0.319ml) を加え室温にて4日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水と塩化メチレンを加えて分液後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=40:1→20:1) で精製し、標題化合物 (323.9mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48, 1.49 (total 9H, each s), 1.60-1.92 (4H, m), 1.95-2.20 (6H, m), 2.78-3.10 (3H, m), 2.83 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.06, 3.07 (total 3H, each s), 4.05-4.15 (1H, m), 4.20-4.60 (1H, m), 4.63-4.73 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, dt,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.95-8.10 (1H, m), 8.13-8.22 (1H, m), 8.30-8.35 (1H, m), 9.72 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$ : 662 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例432] N-{ (1S, 2R, 4S) -2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-クロロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

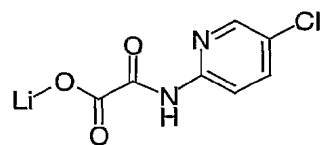




参考例 69 に記載された方法と同様にして、参考例 310 で得た化合物を脱保護し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.43–1.56 (0.5H, m), 1.72–1.97 (4.5H, m), 2.82 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.11–3.26 (1H, m), 3.75–3.84 (1H, m), 4.07–4.14 (1H, m), 4.22–4.41 (1H, m), 7.19 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.07 (3H, br), 8.47 (1H, m), 11.85 (1H, br).

〔参考例 433〕 2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソ酢酸 リチウム塩

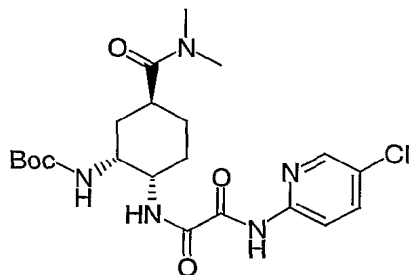


2-アミノ-5-クロロピリジン (100 g) 及び炭酸水素ナトリウム (78.4 g) のテトラヒドロフラン (2000 ml) 懸濁液に、クロロオキソ酢酸 メチル エステル (78.7 ml) を 0℃ にて滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を攪拌下にジエチルエーテル (2000 ml)、塩化アンモニウム (62.4 g) 及び水 (1000 ml) の混合物に加えた後、分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、乾燥し、2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-

オキソ酢酸 メチル エステル (162 g) を得た。このエステル (160 g) のテトラヒドロフラン (1800 ml) 溶液に水 (450 ml) 及び水酸化リチウム (18.2 g) を加えた。室温で2時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にヘキサン (3000 ml) を加えて3時間攪拌した。固体を濾取、乾燥し、得られた固体 (190 g) にアセトニトリル (1000 ml) を加え、1時間攪拌し、生じた固体を濾取し、ジエチルエーテル (500 ml) で洗浄後、乾燥し、標題化合物 (158 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.92 (1H, dd,  $J=9.1, 2.7$  Hz), 8.13 (1H, dd,  $J=9.1, 0.5$  Hz), 8.36 (1H, dd,  $J=2.7, 0.5$  Hz), 10.19 (1H, s).

[参考例434] (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソアセチル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



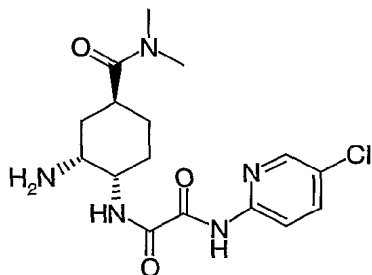
参考例91と同様の方法で、参考例144で得た化合物と参考例433で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.55 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.60-2.15 (5H, m), 2.56-2.74 (1H, br), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.90-4.01 (1H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 4.70-4.85 (0.7H, br), 5.70-6.00 (0.3H, br), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.75-8.00 (1H, br), 8.16 (1H, br d,  $J$

= 8.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.73 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 468 (M+H)<sup>+</sup>.

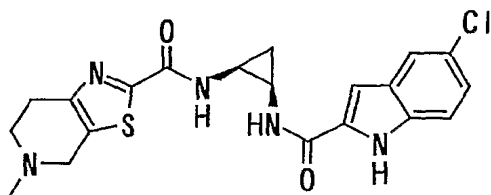
[参考例435] N<sup>1</sup>-{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-N<sup>2</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド 塩酸塩



参考例69と同様の方法で、参考例434で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.38-1.51 (1H, m), 1.65-1.85 (3H, m), 1.92-2.09 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.20-3.32 (1H, m), 3.55-4.40 (2H, br), 8.02 (1H, dd, J = 9.1, 2.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.15-8.40 (3H, br), 8.45 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.96 (1H, d, J = 6.6 Hz), 10.33 (1H, s).

[実施例1] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロプロピル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

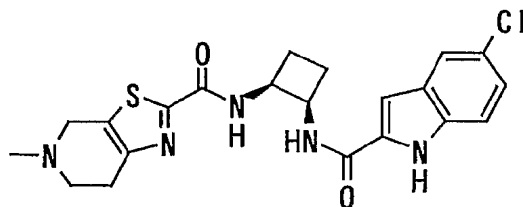


参考例 59 で得た化合物 (108 mg) および参考例 10 で得た化合物 (124 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解した溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (71 mg)、および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (100 mg) を室温にて加え、8 日間攪拌した。真空ポンプを用いて反応液を減圧下濃縮後、水 (50 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=10:1) で精製した。得られたアモルファス状物質に 1 規定塩酸エタノール溶液、塩化メチレン、およびメタノールを加えた後、濃縮し、標題化合物 (72 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.15–1.35 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.95–3.25 (4H, m), 3.35–3.75 (2H, m), 4.32–4.45 (1H, m), 4.68 (1H, br,  $J=15.4$  Hz), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.6, 2.1$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.70 (1H, s), 8.50 (1H, br,  $J=11.0$  Hz), 8.56 (1H, br. s), 11.56 (1H, br,  $J=19.3$  Hz), 11.86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 430 ( $M+H$ ) $^+$ .

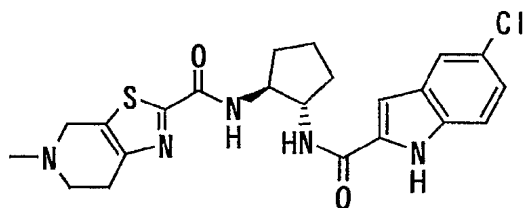
[実施例 2] N-( (1R\*, 2S\*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロブチル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 60 で得た化合物 (117 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし、参考例 10 で得た化合物 (136 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (255 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (90 mg) を加え、室温で一晩攪拌した後、真空ポンプを用いて溶媒を減圧下に留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=7：93) で精製した。得られた化合物に酢酸 エチル エステルおよび 1 規定塩酸エタノール溶液を加えて酸性にして溶媒を減圧下濃縮した。酢酸 エチル エステルを再び加えて、生じた沈殿を濾取、乾燥して標題化合物 (56 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.00–2.35 (4H, m), 2.88 (3H, m), 3.10 (2H, br. s), 3.20–3.75 (3H, m), 4.20–4.85 (3H, m), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.63 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 10.85–11.20 (1H, br), 11.81 (1H, s).  
 $\text{MS (FAB)} m/z$ : 444 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 3] N-( (1R\*, 2R\*) -2-{ [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロペンチル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



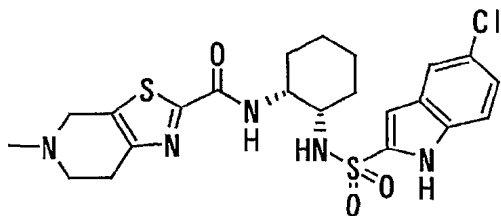
参考例 62 で得た化合物 (120 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 (80 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (98 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (23 mg) およびトリエチルアミン (141  $\mu$ l) を加え、室温で 3 日攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=93：7) で精製し、得られた淡黄色固体に塩化メチレン (5 ml) および 1 規定塩酸エタノール溶液 (282  $\mu$ l) を加えた。酢酸 エチル エステルを加え、溶媒を減圧下濃縮し、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (109 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.64–1.74 (4H, m), 1.98–2.02 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.14 (2H, br. s), 3.47–3.65 (2H, m), 4.29–4.63 (4H, m), 7.10 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.91 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 11.49 (1H, br. s), 11.76 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 458 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 4] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-

テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

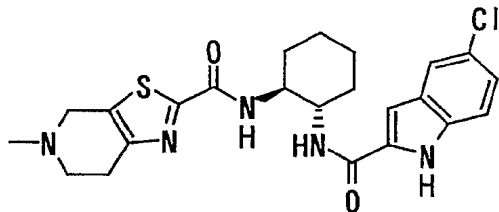


参考例 67 で得た化合物 (400 mg) を塩化メチレン (10 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.514 ml) と、5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニルクロライド (特開 2000-119253) (319 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液に水を加え分液操作をおこなった後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=100：3) により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これをテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、メタノール (2 ml)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加え 2 時間過熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと 1 規定塩酸水溶液を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=100：3) により精製した。得られた生成物に 1 規定塩酸 (1 ml) を加えて減圧下濃縮し、標題化合物 (108 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.20–1.78 (8H, m), 2.94 (3H, s), 3.13 (2H, br. s), 3.22–3.40 (1H, m), 3.44–3.70 (3H, m), 3.83–3.95 (1H, m), 4.20–4.70 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.18–7.30 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.69 (1H, br. s), 8.09 (1H, br. s), 11.92 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 508 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例5] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



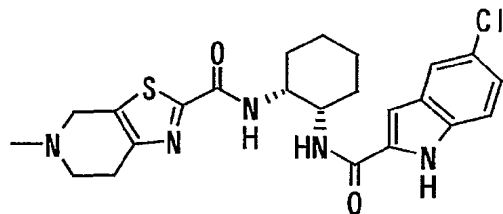
参考例65で得た化合物(300mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸(109mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(9mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(321mg)、トリエチルアミン(0.232ml)を加え室温で一晩攪拌した。真空ポンプを用いて反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと水を加え分液操作をおこなった後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=25:1)により精製し、無色泡状物質を得た。これに1規定塩酸(1ml)を加えた後、減圧下濃縮し、標題化合物(203mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.25-1.40 (2H, m), 1.46-1.81 (4H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.00-3.76 (5H, m), 3.86-3.97 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.25-4.72 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.5, 1.2Hz), 7.38 (1H, d, J=8.5Hz), 7.64 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.5Hz), 8.54 (1H, d, J=8.5Hz), 11.70 (1H, s).



MS (FAB)  $m/z$  : 472 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例6] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

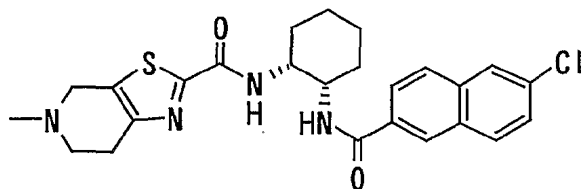


実施例5と同様の方法で、参考例67で得た化合物と5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.35-1.70 (6H, m), 1.80-2.06 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.00-3.27 (2H, m), 3.35-3.51 (1H, m), 3.57-3.82 (1H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 4.32-4.48 (1H, m), 4.60-4.74 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.14 (1H, br. s), 8.36-8.48 (1H, m), 11.51 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 472 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例7] N-{(1R\*, 2S\*)-2-[(6-クロロ-2-ナフトイル)アミノ]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

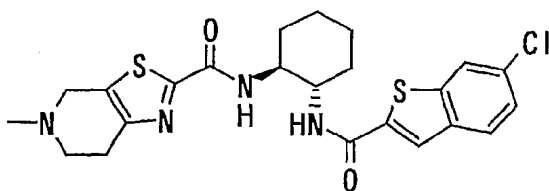


実施例5と同様の方法で、参考例67で得た化合物（275mg）、6-クロロナフタレン-2-カルボン酸（Eur. J. Chem. - Chim. Ther., 1984年, 19巻, 205-214頁）（148mg）、トリエチルアミン（0.298ml）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（11mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（20ml）に溶解し、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（412mg）を加えて反応させることにより、標題化合物（186mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40-1.56 (2H, m), 1.57-1.77 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.13 (2H, br. s), 3.28-3.74 (2H, m), 4.26 (2H, br. s), 4.30-4.74 (2H, m), 7.59 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.03-8.11 (2H, m), 8.25-8.58 (3H, m), 11.52 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 483 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【実施例8】N-（（1R\*, 2R\*）-2- { [（6-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル）カルボニル] アミノ } シクロヘキシル）-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

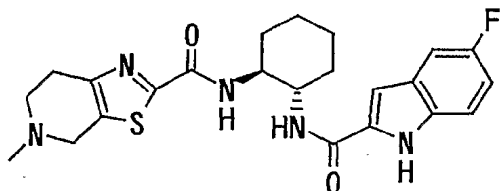


実施例 5 と同様の方法で、参考例 6 5 で得た化合物 (255 mg, 0.665 mmol)、6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 (特開 2000-119253) (141 mg)、トリエチルアミン (0.276 ml) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (10 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (382 mg) を加えて反応させることにより、標題化合物 (239 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.20-1.98 (8H, m), 2.88 (3H, s), 3.00-3.72 (4H, m), 3.84-4.09 (2H, m), 4.20-4.75 (2H, m), 7.41 (1H, dd,  $J=8.6$ , 1.7 Hz), 7.91 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.99 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.54-8.67 (2H, m), 11.53 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 489 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 9] N-( (1R\*, 2R\*) -2-{ [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



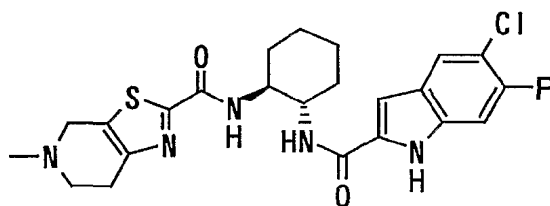
実施例 5 と同様の方法で、参考例 6 5 で得た化合物と 5-フルオロインドール

ー2ーカルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20–1.38 (2H, m), 1.40–1.57 (1H, m), 1.54–1.68 (1H, m), 1.71 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.88 (2H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 2.86 (3H, s), 2.95–3.24 (2H, m), 3.40 (1H, br. s), 3.63 (1H, br. s), 3.90 (1H, br. s), 3.97–4.10 (1H, m), 4.20–4.44 (1H, m), 4.53–4.70 (1H, m), 6.98 (1H, dd,  $J=9.2, 2.3\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, s), 7.31–7.39 (2H, m), 8.26 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 11.21 (1/2H, br. s), 11.42 (1/2H, br. s), 11.60 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 456 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例10] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロ-6-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



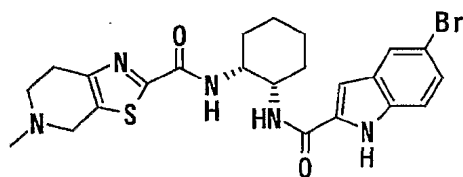
実施例5と同様の方法で、参考例65で得た化合物と参考例23で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20–1.40 (2H, m), 1.40–1.80 (4H, m), 1.80–2.00 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.01 (2H, br. s), 3.30–3.80 (2H, m), 3.81–3.97 (2H, m), 4.20–4.80 (2H, m), 7.06 (1H,

s), 7.28 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.86 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.59 (1H, d, J=8.5 Hz), 11.77 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 490 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 11] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-ブロモインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



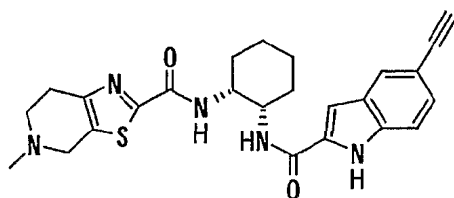
実施例 5 と同様の方法で、参考例 67 で得た化合物と 5-ブロモインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.43 (2H, br. s), 1.61 (4H, br. s), 1.80-2.10 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.00-3.26 (2H, m), 3.40 (1H, br. s), 3.65 (1H, br. s), 4.22 (1H, br. s), 4.26 (1H, br. s), 4.41 (1H, br. s), 4.67 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.14 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, br. s), 8.33-8.52 (1H, m), 11.51 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 515 (M<sup>+</sup>).

[実施例 12] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-エチルインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸

塩

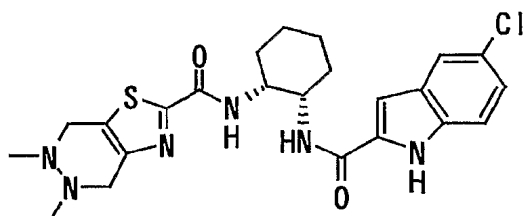


実施例 11 で得た化合物 (300 mg) およびトリフェニルホスフィン (70 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) にトリエチルアミン (6 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、トリメチルシリルアセチレン (0.250 ml)、および酢酸パラジウム (20 mg) を室温にて加えた。90℃にて2時間攪拌後、反応液を室温まで放冷し、塩化メチレン (20 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え分液した。水層を塩化メチレン (3×10 ml) で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン:メタノール=10:10:1) を用いて精製し、無色固体を得た。これをメタノール (6 ml) に溶解し、炭酸カリウム (120 mg) を加え1時間攪拌した。反応液に塩化メチレン (20 ml) および水 (20 ml) を加え、分液し、水層を塩化メチレン (2×15 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン:メタノール=10:10:1) を用いて精製し、これを水-メタノール-塩化メチレンに溶解後濃縮し、標題化合物 (72 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50–2.25 (8H, m), 2.53 (3H, s), 2.85 (2H, br. s), 2.93 (2H, br. s), 3.01 (1H, s), 3.74 (1H, d,  $J=14.1\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, d,  $J=14.1\text{ Hz}$ ), 4.21 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 6.91 (1H, s), 7.25–7.42 (2H, m), 7.61 (1

H, br. s), 7.80–7.97 (2H, m), 9.72 (1H, s). MS (FAB)  $m/z$ : 462 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例13] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボキサミド塩酸塩

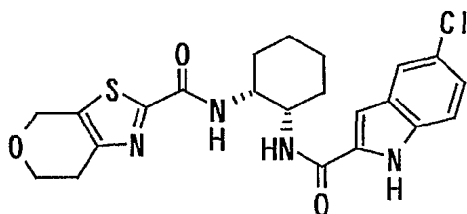


実施例2と同様の方法で、参考例71で得た化合物と参考例51で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.35–1.50 (2H, m), 1.50–1.75 (4H, m), 1.80–2.10 (2H, m), 2.70 (3H, br. s), 2.79 (3H, br. s), 4.10–4.70 (6H, m), 7.10–7.27 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.47 (1H, d, J=7.6 Hz), 11.85 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 487 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例14] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-カルボキサミド

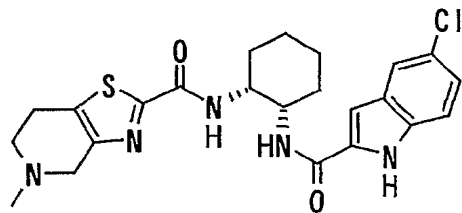


実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物と参考例 2 6 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.36–1.72 (6H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.80–2.87 (2H, m), 3.93 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.20–4.32 (2H, m), 4.81 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 459 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 1 5] N-((1R\*, 2S\*)-2-{{[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物と参考例 2 9 で得た化合物から標題化合物を得た。

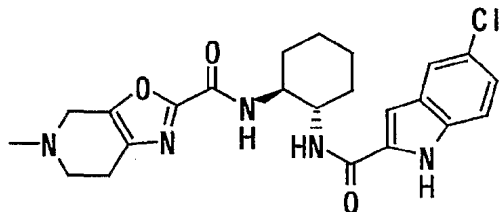
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.32–1.74 (6H, m), 1.82–2.10 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.12–3.50 (3H,



m), 3.69 (1H, br. s), 4.13–4.39 (3H, m), 4.51 (1H, br. s), 7.10–7.19 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.10 (1H, br. s), 8.40 (1H, br. s), 11.41 (1H, br. s), 11.87 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 472 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例16] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

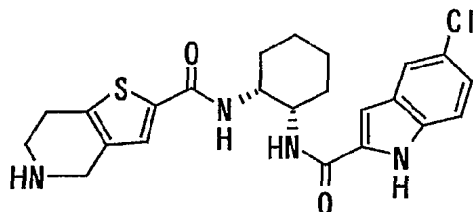


実施例2と同様の方法で、参考例69で得た化合物と参考例21で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.23–1.39 (2H, m), 1.40–1.81 (4H, m), 1.82–1.98 (2H, m), 2.60–3.00 (5H, m), 3.20–3.70 (2H, m), 3.87–3.96 (1H, m), 3.98–4.10 (1H, m), 4.12–4.70 (2H, m), 7.04 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 11.61 (1H, br. s), 11.72 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 456 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 17] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

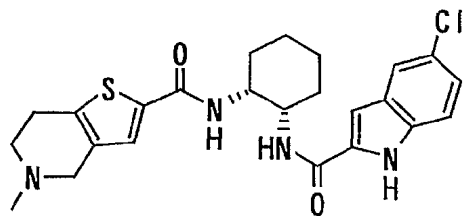


実施例 2 と同様の方法で、参考例 71 で得た化合物と 5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸(WO 94/21599)を縮合し、塩酸で処理して脱保護し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42 (2H, br. s), 1.56-1.76 (4H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.04 (2H, br. s), 3.32-3.45 (2H, m), 4.15 (3H, br. s), 4.26 (1H, br. s), 7.14 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, s), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.18-8.30 (2H, m), 9.42 (2H, br. s), 11.92 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 457 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 18] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

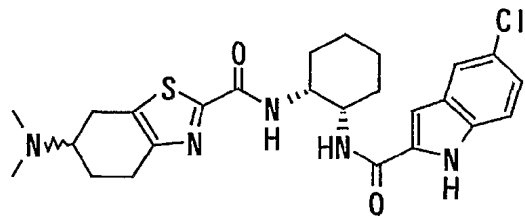


実施例 17 で得た化合物 (171 mg) を塩化メチレン (10 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.104 ml) を加え室温で 10 分間攪拌した。反応液に酢酸 (0.059 ml) を加えた後、35%ホルマリン (0.070 ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (118 mg) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えた後水を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 50 : 3) により精製し、無色泡状物質を得た。これを 1 規定塩酸に懸濁した後、減圧下濃縮して標題化合物 (85 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40 (2H, br. s), 1.50–1.71 (4H, m), 1.97–2.05 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.98–3.20 (1H, m), 3.30–3.38 (2H, m), 3.54–3.70 (1H, m), 4.05–4.42 (4H, m), 7.14 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, s), 7.40 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.17–8.27 (2H, m), 10.83 (1H, br. s), 11.92 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 471 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 19] N-( (1R\*, 2S\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -6-(ジメチルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-カルボキサミド 塩酸塩

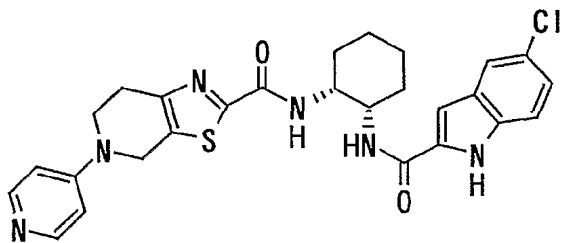


実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物と参考例 3 1 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44 (2H, br. s), 1.52–1.68 (4H, m), 1.87–2.08 (3H, m), 2.30–2.40 (1H, m), 2.65–2.75 (1H, m), 2.77 (6H, s), 2.95–3.17 (2H, m), 3.30–3.70 (2H, m), 4.15–4.30 (2H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 10.95 (1H, br. s), 11.83 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 500 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 20] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 2 4 で得た化合物 (204mg) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液

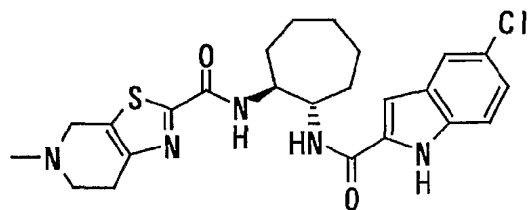
にn-ブチルリチウム（1.60規定ヘキサン溶液，0.704ml）を-78℃にて滴下後、0℃で30分間攪拌した。再び-78℃に冷却後、炭酸ガスを吹き込みながら、20分間で室温まで昇温し、反応液を減圧下濃縮した。得られた残さのN，N-ジメチルホルムアミド（6ml）溶液に、参考例71で得た化合物（400mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（254mg）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（360mg）、およびジイソプロピルアミン（0.491ml）を室温にて加えた。3日間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレン（30ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100ml）、および水（100ml）を加え、分液後、水層を塩化メチレン（4×15ml）で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=20：1→10：1）を用いて精製し、これを、1規定塩酸水溶液-メタノール-塩化メチレンに溶解後濃縮し、標題化合物（245mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42 (2H, br. s), 1.60 (4H, br. s), 1.84-1.94 (1H, m), 1.94-2.08 (1H, m), 2.97 (2H, br. s), 3.97-4.13 (2H, m), 4.19 (1H, br. s), 4.27 (1H, br. s), 5.03 (2H, s), 7.13 (1H, br. s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, br. s), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, br,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 8.31 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 11.90 (1H, s), 14.03 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 535 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例21] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘプチル)-5-メチル-4, 5, 6, 7

ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

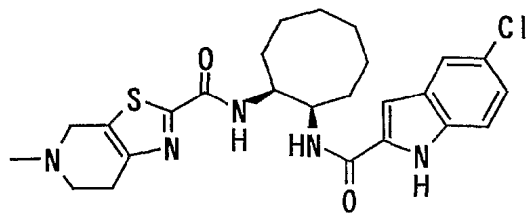


実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 4 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 51-1. 55 (4H, m), 1. 75-1. 80 (6H, m), 2. 88 (3H, s), 3. 12 (1H, br. s), 3. 35-3. 63 (4H, m), 4. 10-4. 13 (1H, m), 4. 29-4. 61 (2H, m), 7. 06 (1H, s), 7. 14 (1H, dd,  $J=8. 8, 2. 0\text{ Hz}$ ), 7. 39 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 67 (1H, d,  $J=2. 0\text{ Hz}$ ), 8. 46 (1H, d,  $J=8. 3\text{ Hz}$ ), 8. 77 (1H, d,  $J=8. 3\text{ Hz}$ ), 11. 21-11. 35 (1H, m), 11. 71 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 486 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 2 2] N-((1R\*, 2S\*)-2-{{[(5-chloroindol-2-yl) carbonyl] amino} cyclooctyl}-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-carboxamide) hydrochloride



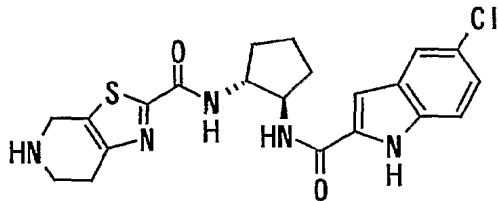
実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 8 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物

から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.61–2.06 (12H, m), 2.90 (3H, s), 3.08–3.17 (2H, m), 3.43–3.45 (1H, m), 3.67 (1H, br. s), 4.43 (3H, br. s), 4.67 (1H, br. s), 7.16–7.18 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.24 (1H, br. s), 8.58 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 11.43, 11.63 (1H, each br. s), 11.80 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 500 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例23] N-( (1R\*, 2R\*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロペンチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

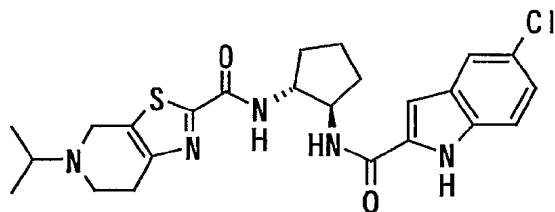


実施例2と同様にして参考例63で得た化合物と参考例34で得た化合物との反応で得られた生成物を塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.60–1.82 (4H, m), 1.91–2.15 (2H, m), 3.08 (2H, s), 3.37–3.49 (2H, m), 4.28–4.56 (4H, m), 7.13 (1H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.61 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 10.05 (2H, br. s), 11.82 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 444 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 24] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 23 で得た化合物 (30 mg) を塩化メチレン (20 ml) に懸濁しトリエチルアミン (260  $\mu$ l) を加え室温で15分間攪拌した。反応液に酢酸 (179  $\mu$ l)、アセトン (920  $\mu$ l) を加え室温で2分間攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (796 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=100：3) により精製し、無色泡状物質を得た。これを塩化メチレンに溶解し1規定塩酸エタノール溶液 (1 ml) を加えた。溶液を減圧下濃縮し標題化合物 (205 mg) を得た。

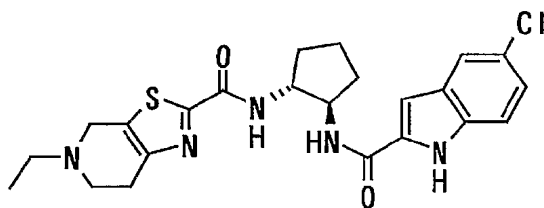
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.27–1.39 (6H, m), 1.58–1.80 (4H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 3.00–3.12 (1H, m), 3.25–3.45 (2H, m), 3.59–3.77 (2H, m), 4.25–4.39 (1H, m), 4.40–4.55 (2H, m), 4.57–4.65 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.14 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.56 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, d,  $J=8.8$



Hz), 11.39 (1H, br. s), 11.76 (0.5H, s), 11.80 (0.5H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 486 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例25] N-( (1R\*, 2R\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロペンチル) -5-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

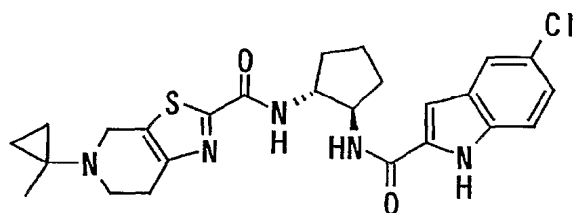


実施例23で得た化合物 (500mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、トリエチルアミン (576  $\mu$ l)、よう化エチル (329  $\mu$ l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加え不溶物をろ取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=100:3) により精製し、淡褐色泡状物質を得た。これを1規定塩酸 (2ml) に懸濁し、溶液を減圧下濃縮し標題化合物 (180mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 3.20-3.39 (5H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.26-4.58 (3H, m), 4.68-4.79 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.39 (1H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, d, J=1.5Hz), 8.55 (1H, d, J=8.5Hz), 8.92 (1H, d, J=8.5Hz), 11.38 (1H, br. s), 11.70-11.80 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 472 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 26] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)-5-(1-メチルシクロプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

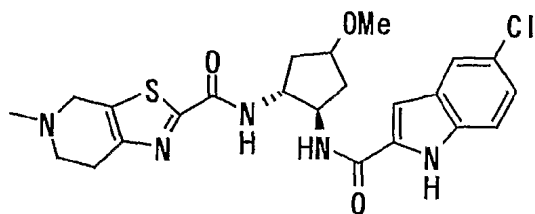


実施例 2 と同様の方法で、参考例 63 で得た化合物と参考例 39 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.81 (2H, br. s), 1.20-1.55 (5H, br), 1.55-1.80 (4H, m), 1.95-2.12 (2H, m), 3.05-3.40 (2H, br), 3.60-3.80 (2H, br), 4.25-4.80 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.53 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.85-8.95 (1H, m), 10.60-10.90 (1H, br), 11.73 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 498 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 27] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-メトキシシクロペンチル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (立体異性体 A および立体異性体 B)



参考例 82 で得た化合物（4 位の立体異性体の混合物）（268 mg）から、実施例 2 と同様の方法にて、参考例 10 で得た化合物と縮合して標題化合物の立体異性体 A と B の混合物を合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離後、塩酸塩とし、標題化合物の立体異性体 A（75 mg）および立体異性体 B（70 mg）を得た。

立体異性体 A：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.70–2.15 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–3.90 (8H, m), 4.10–4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.56 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 10.96 (1H, br. s), 11.75 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 488 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

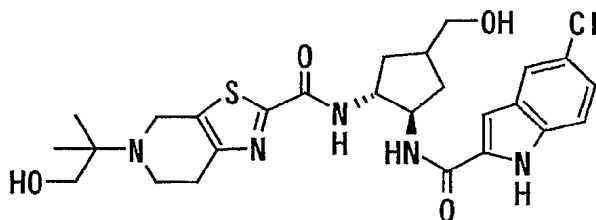
立体異性体 B：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.60–2.10 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.00–3.70 (7H, m), 3.70–3.90 (1H, m), 4.20–4.80 (4H, m), 7.05–7.20 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.59 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 11.26 (1H, br. s), 11.74 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 488 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 28] N-[ (1R\*, 2R\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2

－イル) カルボニル] アミノ} －4－ (ヒドロキシメチル) シクロペンチル} －5－ (1, 1－ジメチル－2－ヒドロキシエチル) －4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩 (立体異性体A)



1) 実施例2と同様の方法で、参考例85で得た化合物と参考例42で得た化合物から、N－((1R\*, 2R\*)－4－[(ベンジルオキシ)メチル]－2－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)－5－(2－{[tert－ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}－1, 1－ジメチルエチル)－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－カルボキサミドの立体異性体Aと立体異性体Bを得た。

立体異性体A：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05 (9H, s), 1.168, 1.171 (6H, each s), 1.53–1.61 (1H, m), 1.76–1.88 (1H, m), 2.30–2.37 (2H, m), 2.78–2.79 (2H, m), 2.87–2.90 (1H, m), 2.96–3.00 (1H, m), 3.37–3.47 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.96 (1H, q,  $J=13.1\text{ Hz}$ ), 4.41–4.45 (1H, m), 4.51–4.57 (2H, m), 6.88 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.23–7.43 (12H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.37 (1H, br. s).

立体異性体B：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (9H, s), 1.17 (6H, s), 1.43–1.47 (1H, m), 1.85–1.88 (1H, m), 2.09–2.14 (1H, m), 2.58–2.63 (1H, m), 2.78–2.79 (2H, m), 2.86–2.90 (1H, m), 2.96–3.00 (1H, m), 3.38–3.46 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.95 (1H, q,  $J=13.3\text{ Hz}$ ), 4.15–4.20 (1H, m), 4.45–4.56 (3H, m), 6.74 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.27–7.43 (12H, m), 7.57 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 9.48 (1H, br. s).

2) 上記の立体異性体A (288mg) を塩化メチレン (20ml) に懸濁しジメチルスルフィド (1.15ml)、無水塩化アルミニウム (350mg) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=9:1) で精製し、5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-N-[(1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (立体異性体A) (184mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (9H, s), 1.15 (6H, s), 1.54–1.62 (1H, m), 1.73–1.81 (1H, m), 1.99–2.25 (2H, m), 2.34–2.38 (2H, m), 2.67–2.85 (3H, m), 2.92–2.97 (1H, m), 3.48–3.62 (4H, m), 3.93 (1H, q,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 4.20–4.28 (1H, m), 4.47–4.56 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.11–7.

1.8 (1H, m), 7.24–7.27 (1H, m), 7.32–7.43 (6H, m), 7.54 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.63 (4H, dd,  $J=7.8, 1.5$  Hz), 7.90–7.92 (2H, m), 10.13 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 784 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

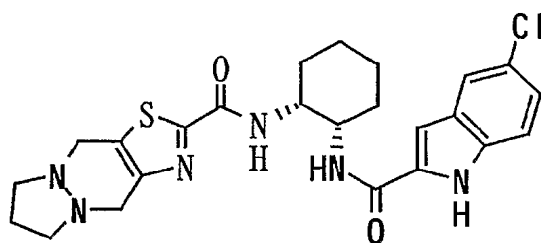
3) 上記の2) で得た立体異性体A (180 mg) を1規定テトラブチルアンモニウムフルオライドテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液に塩化メチレン、1規定水酸化ナトリウム水溶液および塩化ナトリウムを加え、分液操作をおこない、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=19:1) で精製した。得られた粉末をメタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (229  $\mu$ l) を加え、酢酸 エチル エステルを加えて溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物 (63 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.33–1.50 (8H, m), 1.70–1.91 (2H, m), 2.07–2.14 (1H, m), 2.23–2.24 (1H, m), 3.04–3.10 (1H, m), 3.27–3.44 (4H, m), 3.57–3.70 (2H, m), 3.92–3.95 (1H, m), 4.29–4.72 (4H, m), 5.81 (1H, br. s), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.6, 2.0$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.53–8.56 (1H, m), 8.83 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 10.36 (1H, br. s), 11.75, 11.77 (1H, each s).

MS (ESI)  $m/z$ : 546 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例29] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4, 7, 8, 10-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 2-a]チアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-カ

ルボキサミド 塩酸塩

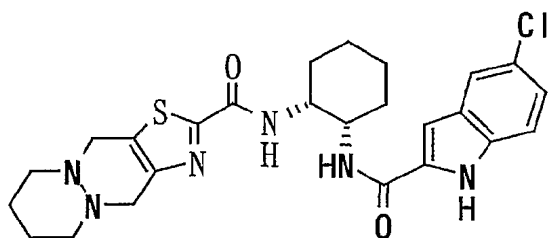


実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物および参考例 4 4 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.35–1.50 (2H, m), 1.61 (4H, br. s), 1.80–2.00 (2H, m), 2.27 (2H, br. s), 2.80–4.80 (10H, m), 7.14 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, br. s), 11.81 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 499 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 30] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,6,7,8,9,11-ヘキサヒドロピリダジノ[1,2-a]チアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



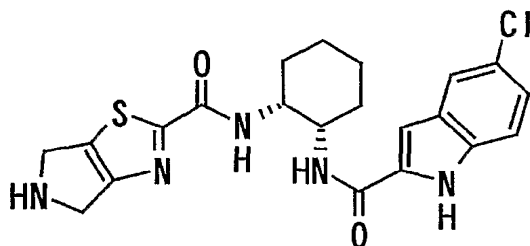
実施例 2 と同様の方法で、参考例 4 6 で得た化合物と参考例 7 1 で得た化合物

から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.55 (2H, m), 1.55–2.10 (10H, m), 2.80–4.80 (10H, m), 7.10–7.25 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, br. s), 8.41 (1H, br. s), 11.83 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 513 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 31] 5-クロロ-N-{(1R\*, 2S\*)-2-[(5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イルカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



アルゴン雰囲気下、参考例 33 で得た化合物 (171 mg) をジエチルエーテル (5 ml) に溶解させ、 $-78^\circ\text{C}$  で  $n$ -ブチルリチウム (1.60 規定ヘキサン溶液,  $385\ \mu\text{l}$ ) を滴下した。 $-78^\circ\text{C}$  で 10 分間攪拌した後、炭酸ガスを 20 分間吹き込んだ後、室温まで昇温させた。反応液を減圧下濃縮して得られた残留物を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、参考例 71 で得た化合物 (184 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (76 mg) 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (215 mg) を加え、3 日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 3: 97) にて精製して得られた生成物に塩

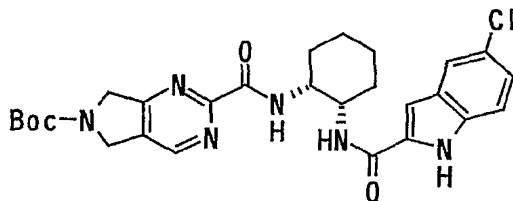


酸エタノール溶液 (5 ml) を加えて、室温で 1 時間攪拌し、反応液を濃縮した。  
得られた残留物を酢酸 エチル エステルを加えて固化し、粉末を濾取し、標題化合物 (31 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.52 (2H, m), 1.55–1.80 (4H, m), 1.82–2.05 (2H, m), 4.22 (1H, br. s), 4.28 (1H, br. s), 4.38 (2H, s), 4.56 (2H, s), 7.14–7.20 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.10–10.50 (2H, br), 11.83 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 444 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 32] 2- { [ ( (1R\*, 2S\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) アミノ] カルボニル } -5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル



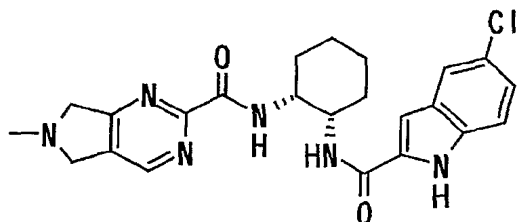
参考例 50 で得た化合物を水酸化リチウムにて加水分解した後、実施例 2 と同様の方法で、参考例 71 で得た化合物と反応させ標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54 (9H, s), 1.55–2.30 (8H, m), 4.23 (1H, br. s), 4.53 (1H, br. s), 4.74–4.83 (4H, m), 6.99 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

z), 7.62 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.11 (1H, br. s), 8.48–8.53 (1H, br), 8.70–8.76 (1H, br), 9.60–9.70 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 539 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例33] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



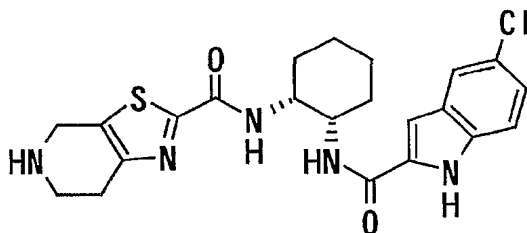
実施例32で得た化合物(34.0mg)を塩化メチレン(1ml)に溶解した溶液に、トリフルオロ酢酸(1ml)を室温にて加え、1時間攪拌した。減圧下濃縮し、残さを塩化メチレン(1ml)に溶解し、トリエチルアミン(17.6 $\mu$ l)、酢酸(7.21 $\mu$ l)、35%ホルマリン(8.13 $\mu$ l)、および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(20.1mg)を室温にて加え1時間攪拌した。反応液に塩化メチレン(10ml)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：塩化メチレン=7：93)で精製し、1規定塩酸エタノール溶液および酢酸 エチル エステルを加えて固化させ、濾取し、標題化合物(8.00mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.40–1.55 (2H, m), 1.55–1.75 (4H, m), 1.80–2.05 (2H, m), 2.98 (3H, br. s), 4.28 (2H, br. s), 4.65 (4H, br. s), 7.14–7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.6

9 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=6.9$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.93 (1H, s), 11.73 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 453 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例34] N-( (1R\*, 2S\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

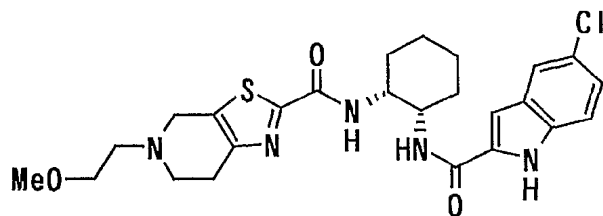


実施例2と同様の方法で、参考例71で得た化合物と参考例34で得た化合物との反応で得られた生成物を塩酸処理して標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.39-1.52 (2H, m), 1.62 (4H, br. s), 1.86-2.09 (2H, m), 3.03 (2H, br. s), 3.40-3.47 (2H, m), 4.17-4.32 (2H, m), 4.44 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.6, 2.0$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.71 (1H, s), 8.10-8.15 (1H, m), 8.40-8.47 (1H, m), 9.69 (2H, br. s), 11.85 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 458 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例35] N-( (1R\*, 2S\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -5-(2-メトキシエチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

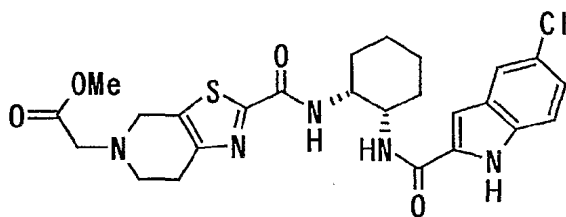


実施例 25 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物と 2-メトキシエチルプロミドから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44 (2H, br. s), 1.62 (4H, br. s), 1.85–2.10 (2H, m), 2.76–3.21 (6H, m), 3.28 (3H, s), 3.64 (2H, br. s), 4.00–4.52 (4H, m), 7.14 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.0 Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.08–8.20 (1H, m), 8.36–8.48 (1H, m), 11.84 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 516 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 36] 2-[2-{[(1*R*\*, 2*S*\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル}-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-5(4*H*)-イル]酢酸メチルエステル 塩酸塩

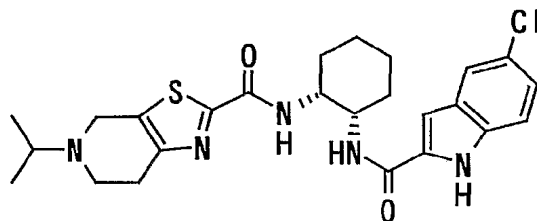


実施例 25 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物とプロモ酢酸メチルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52–1.98 (7H, m), 2.17 (1

H, br. s), 2.87–3.10 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.93 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 3.99 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 4.22 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 6.86 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.58–7.63 (2H, m), 7.87 (1H, br. s), 9.88 (1H, br. s).  
 MS (FAB)  $m/z$ : 530 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 37] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

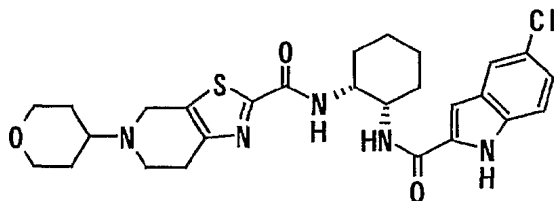


実施例 24 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物とアセトンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.18–1.73 (8H, m), 1.81–2.10 (2H, m), 2.97–3.16 (1H, m), 3.20–3.41 (2H, m), 3.52–3.80 (2H, m), 4.19–4.31 (2H, m), 4.34–4.77 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, br. s), 8.28–8.51 (1H, m), 11.31 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 500 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例38] N-( (1R\*, 2S\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

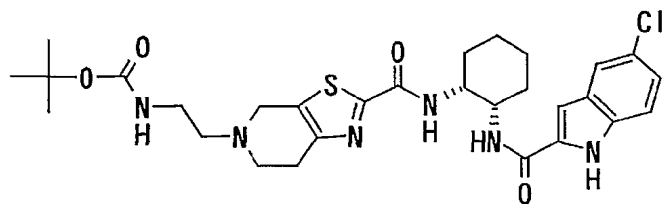


実施例24と同様の方法で、実施例34で得た化合物およびテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.30-3.56 (19H, m), 3.70-4.01 (3H, m), 4.17-4.30 (2H, m), 4.32-4.80 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.14 (1H, br. s), 8.39 (1H, br. s), 11.84 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 542 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例39] 2-[2- { [ ( (1R\*, 2S\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) アミノ ] カルボニル } -6, 7-ジヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5 (4H) -イル] エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

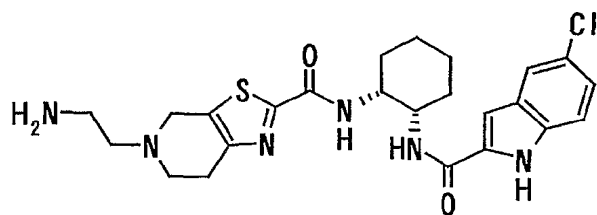


実施例 24 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物および N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノアセトアルデヒド (J. Org. Chem., 1988 年, 53 巻, 3457 頁) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.54–1.98 (7H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.74 (2H, br. s), 2.92 (4H, br. s), 3.34 (2H, br. s), 3.84 (2H, br. s), 4.21 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 6.86 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.57–7.63 (2H, m), 7.81 (1H, br. s), 9.66 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 601 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 40] 5-(2-アミノエチル)-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



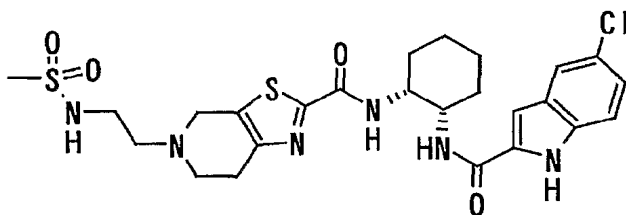
実施例 39 で得た化合物 (450 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、塩酸エタノール溶液 (30 ml) を加え室温で 1 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルエステルを加え析出した固体をろ取り標題化合物 (367 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.38–1.50 (2H, m), 1.61 (4H, br. s), 1.85–2.08 (2H, m), 3.00–4.62 (12H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.$

0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.12 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.15–8.68 (4H, m), 11.85 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 501 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例41] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例40で得た化合物(110mg)をピリジン(3ml)に溶解し、塩化メタンスルホニル(30 $\mu$ l)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレン：メタノール=85：15の溶液と水を加え分液操作をおこなった後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=100：3)により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これを1規定塩酸(0.3ml)に懸濁し、溶液を減圧下濃縮して標題化合物(63mg)を得た。

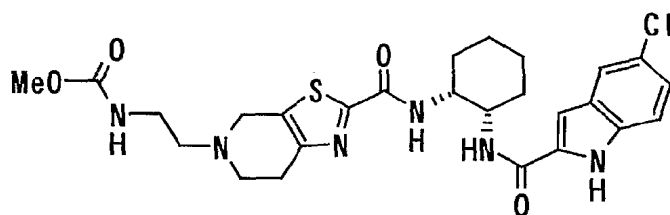
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.38–1.50 (2H, m), 1.55–1.70 (4H, m), 1.86–2.05 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.02–3.25 (2H, m), 3.30–3.60 (5H, m), 3.78 (1H, br. s), 4.18–4.30 (2H, m), 4.45–4.86 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (1H, br. s), 7.69 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.09 (1H, br. s),



8.43 (1H, br. s), 11.18 (1H, br. s), 11.82 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 579 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例42] 2-[2-{[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル}-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル]エチルカルバミン酸 メチル エステル 塩酸塩



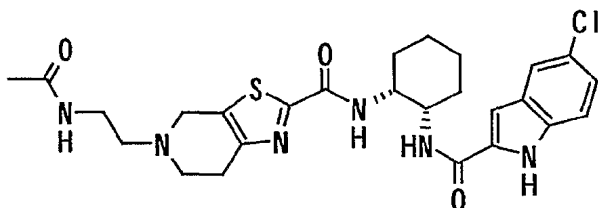
実施例40で得た化合物(144mg)をピリジン(3ml)に溶解し、トリエチルアミン(138μl)を加えた後、室温で5分攪拌した。この溶液に、メタノール(20μl)を含むテトラヒドロフラン(1ml)にトリホスゲン(49mg)を加えて調整した溶液を室温で滴下し1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレン：メタノール=9：1に溶解し水を加えて分液した後、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=10：3)により精製し、無色泡状物質を得た。これを1規定塩酸(0.2ml)に懸濁し、溶液を減圧下濃縮して標題化合物(60mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.38-1.50 (2H, m), 1.61 (4H, br. s), 1.85-2.04 (2H, m), 2.80-3.49 (8H, m), 3.52 (3H, s), 3.62-4.91 (4H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.37 (1H, br. s), 7.40 (1H, d, J=8.8Hz), 7.70 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=6.8Hz), 8.40 (1H, br. s),

11.05 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 559 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例43] 5-[2-(アセチルアミノ)エチル]-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

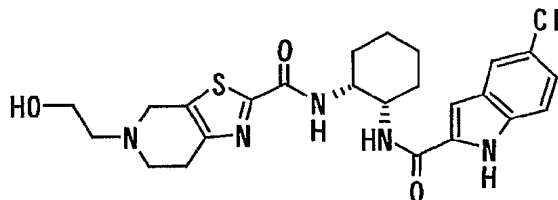


実施例40で得た化合物(90mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、トリエチルアミン(65 $\mu$ l)、無水酢酸(22 $\mu$ l)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと0.3規定水酸化ナトリウム水溶液を加え分液操作をおこなった後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:3)により精製し、無色泡状物質を得た。これを1規定塩酸(0.3ml)に懸濁し、溶液を減圧下濃縮して標題化合物(73mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.39-1.52 (2H, m), 1.54-1.70 (4H, m), 1.83 (3H, s), 1.84-2.06 (2H, m), 3.02-3.87 (8H, m), 4.16-4.32 (2H, m), 4.40-4.52 (1H, m), 4.78-4.88 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=8.6Hz), 7.40 (1H, d, J=8.6Hz), 7.70 (1H, s), 8.07-8.17 (1H, m), 8.22-8.30 (1H, m), 8.38-8.52 (1H, m), 11.14 (1H, br. s), 11.83 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 543 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例44] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

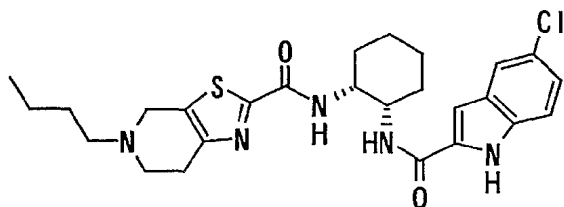


実施例25と同様の方法で、実施例34で得た化合物と2-ブロモエタノールから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.37-1.69 (6H, m), 1.86-2.03 (2H, m), 2.54-2.61 (2H, m), 2.75-2.86 (4H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.47 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.12 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, s), 8.05-8.13 (1H, m), 8.28-8.35 (1H, m), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 502 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例45] 5-ブチル-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

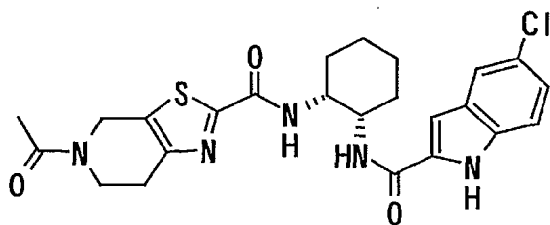


実施例 25 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物と 1-ブロモブタンから  
 標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.20–1.70 (10H, m), 1.87–2.05 (2H, m), 2.55–3.40 (8H, m), 4.16–4.30 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.05–8.14 (1H, m), 8.35 (1H, br. s), 11.81 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 514 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 46] 5-アセチル-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



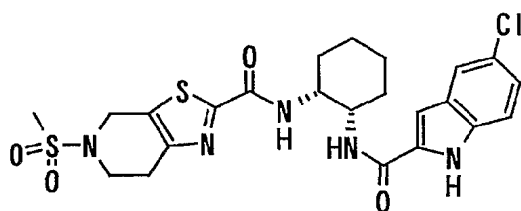
実施例 34 で得た化合物 (100 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、トリエチルアミン (84  $\mu$ l)、無水酢酸 (29  $\mu$ l) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと 1 規定塩酸を加え分液操作をおこなった後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=100:3) により精製し、標題化合物 (86 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52–1.85 (5H, m), 1.91 (2H, br. s), 2.10–2.28 (4H, m), 2.77–3.00 (2H, m), 3.70–4.00 (2H, m), 4.19–4.38 (1H, m), 4.45 (1H, br. s), 4.68–4.99 (2H, m), 6.85 (1H,

s), 7.17–7.22 (1H, m), 7.30–7.39 (1H, m), 7.50–7.84 (3H, m), 9.72–10.05 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 500 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例47] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-(メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



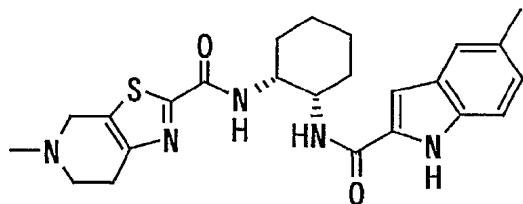
実施例34で得た化合物(100mg)をピリジン(3ml)に溶解し、トリエチルアミン(168 $\mu$ l)塩化メタンスルホニル(48 $\mu$ l)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと1規定塩酸を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:1)により精製し、標題化合物(79mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50–1.82 (5H, m), 1.90 (2H, br. s), 2.13 (1H, br. s), 2.89 (3H, s), 2.91–2.98 (2H, m), 3.60–3.70 (2H, m), 4.30 (1H, br. s), 4.44 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=8.8Hz), 7.34 (1H, d, J=8.8Hz), 7.61 (3H, br. s), 9.91 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 536 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例48] 5-メチル-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-メチルインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-

ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

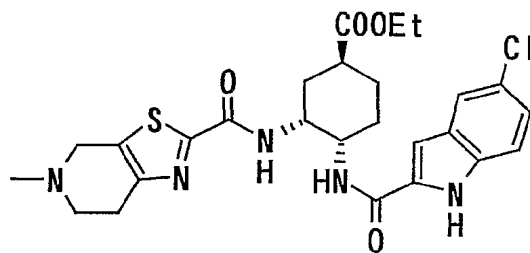


実施例 5 と同様の方法で、参考例 67 で得た化合物と 5-メチルインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (2H, m), 1.50–1.80 (4H, m), 1.85–2.07 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.12 (2H, br. s), 3.53 (2H, br. s), 4.15–4.30 (2H, m), 4.30–4.80 (2H, br), 7.00 (1H, dd,  $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, br. s), 11.45 (1H, br. s), 11.49 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 452 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 49] (1R\*, 3S\*, 4R\*)-4-{ [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ }-3-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例 91 で得た化合物 (1.40 g) をエタノール (8 ml) に懸濁し、室

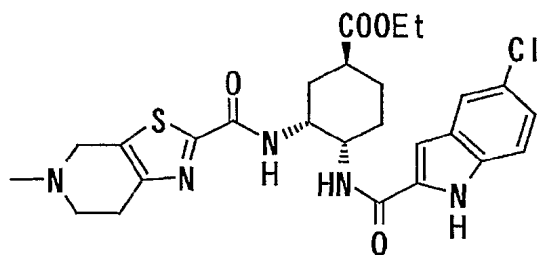
温にて塩酸エタノール溶液（10 ml）を加え、12時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、（1R<sup>\*</sup>, 3S<sup>\*</sup>, 4R<sup>\*</sup>）-3-アミノ-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル 塩酸塩（1.25 g）を得た。

実施例2と同様の方法で、上記の生成物と参考例10で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52-1.80 (2H, m), 2.03-2.37 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.57-2.71 (1H, m), 3.73 and 3.78 (each 1H, each d, J=14.4 Hz), 4.08-4.17 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.55-4.65 (1H, m), 6.85 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.63 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.98 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.30 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 544 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例50] (1S, 3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



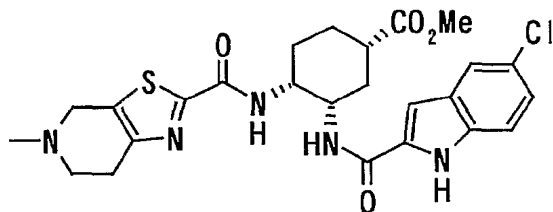
参考例97で得た化合物（4.2 g）をエタノール（25 ml）に懸濁し、室

温にて塩酸エタノール溶液（55 ml）を加え、11時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、無色固体（4.15 g）を得た。

上記生成物（4.15 g）をN,N-ジメチルホルムアミド（40 ml）に溶解し、室温にて参考例10で得た化合物（2.86 g）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（1.72 g）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（2.15 g）を加え、39時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=100：1）で精製し、標題化合物（1.71 g）を得た。

$[\alpha]_D -94^\circ$ （ $c=1.0$ , クロロホルム）.

[実施例51] (1R\*, 3R\*, 4S\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル



実施例49と同様の方法で、参考例107で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて、標題化合物を得た。

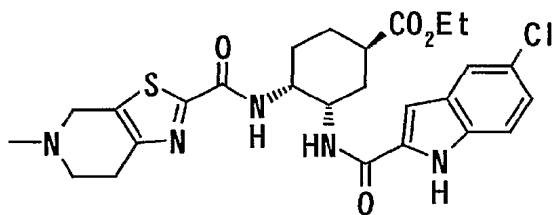
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.55–1.80 (3H, m), 1.80–2.20 (3H, m), 2.60–2.75 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.15–3.30 (1H, m), 3.30–3.50 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.55–3.70 (1H, m), 4.20–4.30 (1



H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.71 (1H, s), 8.20–8.35 (1H, m), 8.35–8.45 (1H, m), 11.82 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 530 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例52] (1R<sup>+</sup>, 3S<sup>+</sup>, 4R<sup>+</sup>) – 3 – { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } – 4 – { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

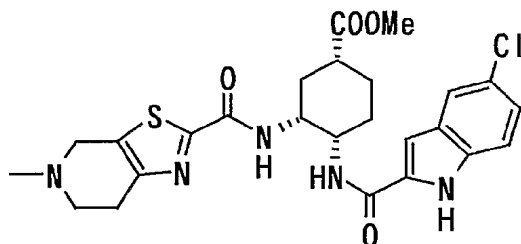


実施例49と同様の方法で、参考例98で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させて、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.82–2.30 (6H, m), 2.49 (3H, s), 2.62–2.73 (1H, m), 3.74–3.85 (2H, m), 3.85–3.93 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.12–4.29 (3H, m), 4.49–4.59 (1H, m), 6.89 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd,  $J=8.8$  and  $2.0$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.33 (1H, br. s), 7.41 (1H, br. s), 7.62 (1H, br. s), 9.37 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 544 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 5 3] (1 R\*, 3 R\*, 4 S\*) - 4 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 3 - { [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル

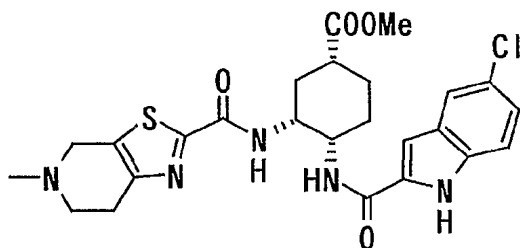


実施例 4 9 と同様の方法で、参考例 1 0 6 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理した後、5 - クロロインドール - 2 - カルボン酸と縮合させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 6 5 - 1. 8 0 (3 H, m), 1. 8 0 - 2. 1 0 (2 H, m), 2. 1 5 - 2. 2 5 (1 H, m), 2. 5 5 - 2. 7 0 (1 H, m), 2. 8 9 (3 H, s), 3. 0 5 - 3. 2 0 (1 H, m), 3. 3 0 - 3. 5 0 (4 H, m), 3. 5 5 - 3. 6 5 (1 H, m), 3. 6 2 (3 H, s), 4. 2 0 - 4. 3 0 (1 H, m), 4. 3 5 - 4. 4 5 (1 H, m), 7. 1 9 (1 H, dd,  $J=8.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7. 2 3 (1 H, s), 7. 4 3 (1 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 7 3 (1 H, s), 8. 0 3 (1 H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8. 7 3 (1 H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 11. 8 5 (1 H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 530 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 5 4] (1 R, 3 R, 4 S) - 4 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 3 - { [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル

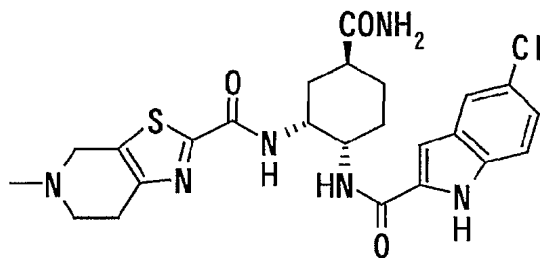


実施例 49 と同様の方法で、参考例 112 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させ、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.67–1.76 (3H, m), 1.88–1.91 (1H, m), 2.01 (1H, br. s), 2.13–2.22 (1H, m), 2.52–2.67 (4H, m), 2.86 (2H, br. s), 3.04 (2H, br. s), 3.33–3.41 (1H, m), 3.61 (3H, s), 4.22–4.36 (3H, m), 7.17–7.22 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 8.68 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 11.80 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 530 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 55] N-((1R\*, 2S\*, 5S\*)-5-(アミノカルボニル)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

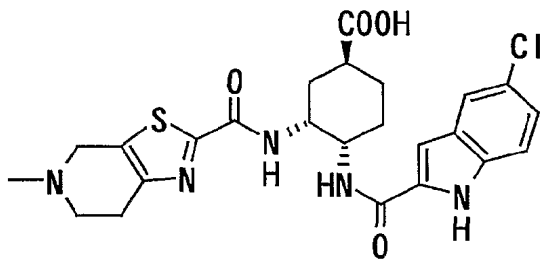


実施例 49 と同様の方法で、参考例 113 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.78–2.40 (7H, m), 2.53 (3H, s), 2.80–2.89 (1H, m), 2.91–3.00 (1H, m), 3.68–3.76 (2H, m), 4.08–4.19 (1H, m), 4.54–4.65 (1H, m), 6.80 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd,  $J=8.4$  and 1.6 Hz), 7.33 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.38–7.43 (1H, m), 7.49–7.55 (1H, m), 7.63 (1H, br. s), 9.14 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 515 ( $M+H$ ) $^+$ .

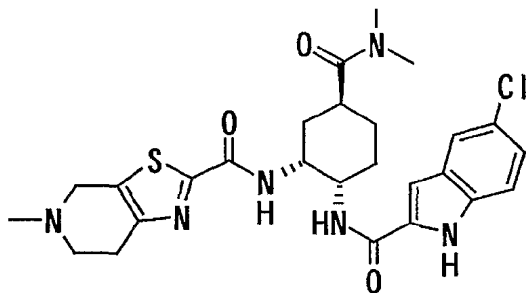
[実施例 56] (1R\*, 3S\*, 4R\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸



実施例 49 で得た化合物 (916 mg) をエタノール (10 ml) およびテトラヒドロフラン (8 ml) の混合溶媒に懸濁し、室温にて 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.3 ml) を加え、同温にて 12 時間攪拌した。1 規定塩酸エタノール溶液 (3.3 ml) を加えた後、減圧下溶媒を留去し、残さを水およびジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (712 mg) を得た。

[実施例 57] N-{(1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]}

シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩



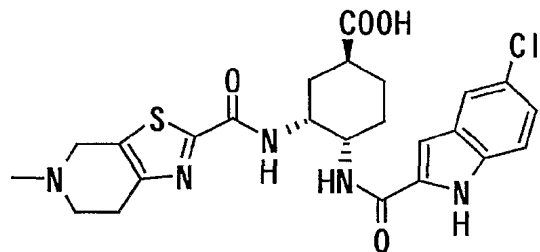
実施例 56 で得た化合物 (168 mg) のクロロホルム懸濁液 (10 ml) にトリエチルアミン (0.25 ml)、ジメチルアミン 塩酸塩 (133 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (53 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (75 mg) を加え、72 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 93:7) で精製し、得られた無色固体 (135 mg) をエタノール (5 ml) に懸濁させ、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.5 ml) を加え 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、標題化合物 (112 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42–2.07 (6H, m), 2.73–3.70 (10H, m), 2.88 (3H, s), 2.97 (3H, s), 4.03–4.20 (1H, m), 4.51–4.67 (1H, m), 7.04 (1H, br. s), 7.16 (1H, br,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, br. s), 8.32–8.47 (2H, m), 10.76 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 543 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 58] (1S, 3R, 4S) - 4 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 3 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラ

ヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-イル) カルボニル〕アミノ〕シクロヘキサンカルボン酸

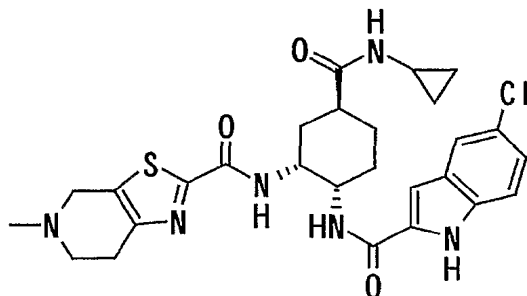


実施例50で得た化合物(1.6g)をエタノール(20ml)およびテトラヒドロフラン(15ml)の混合溶媒に懸濁し、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.9ml)を加え、同温にて12時間攪拌した。1規定塩酸(5.9ml)を加えた後、減圧下溶媒を留去し、残さを水およびジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物(1.19g)を得た。

mp. 234-236°C.

$[\alpha]_D -57^\circ$  (c=1.0, メタノール).

[実施例59] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

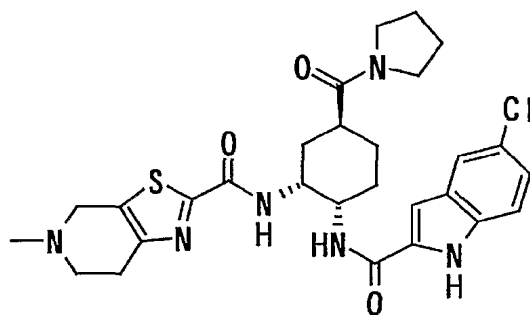


実施例57と同様の方法で、実施例58で得た化合物およびシクロプロピルアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.32–0.40 (2H, m), 0.53–0.63 (2H, m), 1.50–2.10 (6H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.45–2.70 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.05–3.80 (3H, m), 4.05–4.17 (1H, m), 4.30–4.55 (2H, m), 4.55–4.80 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, br,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, br. s), 8.40 (1H, br,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.20–11.60 (1H, br), 11.79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 555 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例60] N-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



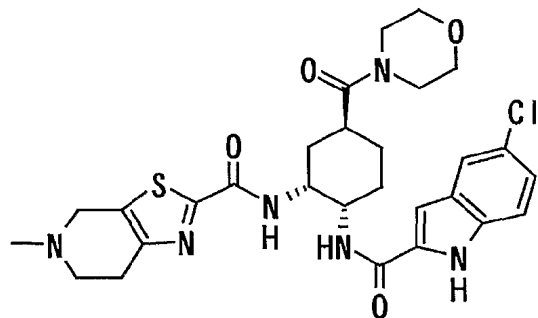
実施例57と同様の方法で、実施例58で得た化合物とピロリジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–2.10 (10H, m), 2.75–2.90 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.10–3.70 (H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.25–4.80 (3H, m), 7.

0.5 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.69 (1H, s), 8.32 (1H, br,  $J=7.6$  Hz), 8.38 (1H, br,  $J=7.1$  Hz), 11.22 (1H, br. s), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 569 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 61] N-[(1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(4-モルホリニルカルボニル)シクロヘキシル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 57 と同様の方法で、実施例 56 で得た化合物とモルホリンから標題化合物を得た。

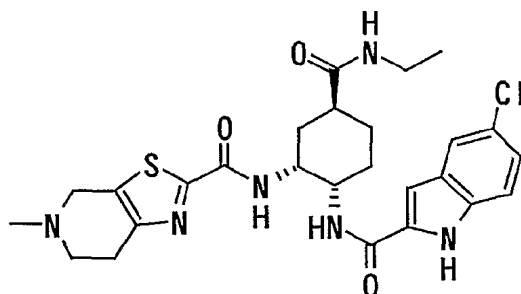
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.40–2.05 (6H, m), 2.75–3.70 (18H, m), 4.02–4.17 (1H, m), 4.55–4.69 (1H, m), 7.05 (1H, br. s), 7.17 (1H, br,  $J=8.8$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.67 (1H, br. s), 8.35 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 10.79 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 585 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 62] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(エチルアミノ)カルボニル]シク



ロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



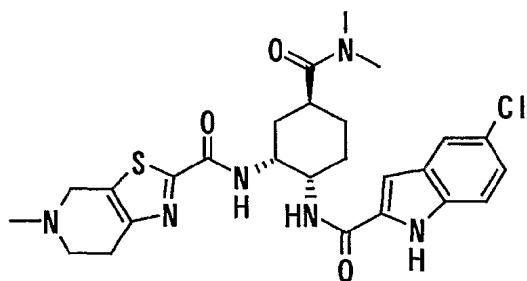
実施例 58 で得た化合物 (150 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、N-エチルアミン 塩酸塩 (119 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (79 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (112 mg)、トリエチルアミン (326  $\mu$ l) を加え、室温で 4 日攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=47:3) で精製した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (171  $\mu$ l) を加え、溶媒を減圧下留去した。残さにメタノールおよびジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (74 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.99 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.57-2.02 (6H, m), 2.33-2.38 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.01-3.08 (2H, m), 3.17-3.20 (2H, s), 3.45-3.70 (2H, m), 4.10-4.17 (1H, m), 4.40-4.69 (3H, m), 7.04 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.78-7.81 (1H, m),

8.08–8.12 (1H, m), 8.40 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 1.23 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 543 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例63] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例58で得た化合物(900mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、ジメチルアミン 塩酸塩(304mg, )、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(262mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(369mg)、ジイソプロピルエチルアミン(1.83ml)を加え、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=47:3)で精製した。得られた白色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(1.49ml)を加え、溶媒を減圧下留去した。残さにメタノールおよびジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(777mg)を得た。

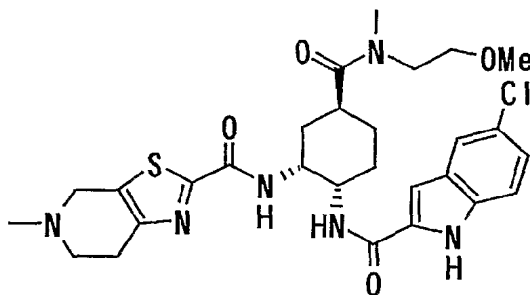
$[\alpha]_D = -53.9^\circ$  (18°C,  $c=0.505$ , メタノール).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.70–1.85 (3H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.80 (3H,

s), 2.91 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.10–3.75 (4H, m), 4.05–4.15 (1H, m), 4.35–4.75 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.7$ , 2.1 Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.67 (1H, s), 8.30–8.45 (2H, m), 11.63 (1H, br), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 543 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例64] N-((1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

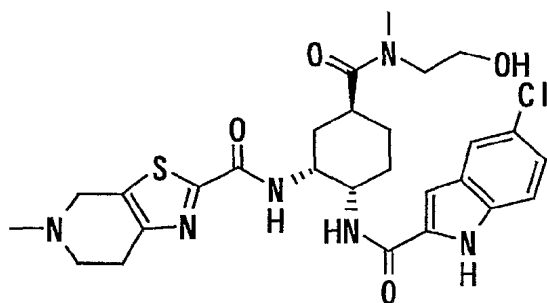


実施例57と同様の方法で、実施例58で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.50–1.99 (6H, m), 2.80, 3.01 (3H, each s), 2.91 (3H, s), 3.03 (1H, br. s), 3.16 (2H, s), 3.23 (3H, s), 3.35–3.67 (6H, m), 4.09–4.16 (1H, m), 4.43–4.67 (3H, m), 7.04–7.06 (1H, m), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.0 Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, br. s), 8.29–8.41 (2H, m), 11.59 (1H, br. s), 11.80 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 587 (M+H)<sup>+</sup>.

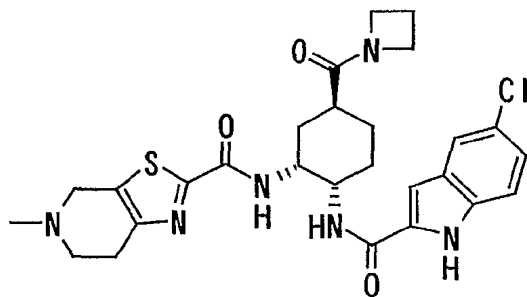
[実施例65] N-((1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例57と同様の方法で、実施例58で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.50-1.55 (1H, m), 1.74-1.84 (3H, m), 1.94-1.97 (2H, m), 2.67, 3.02 (3H, each s), 2.91 (3H, s), 3.10-3.68 (9H, m), 4.11-4.13 (1H, m), 4.43-4.66 (4H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.7, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.68 (1H, s), 8.34-8.40 (2H, m), 11.47 (1H, br. s), 11.79 (1H, s). MS (FAB)  $m/z$  : 573 (M+H)<sup>+</sup>.

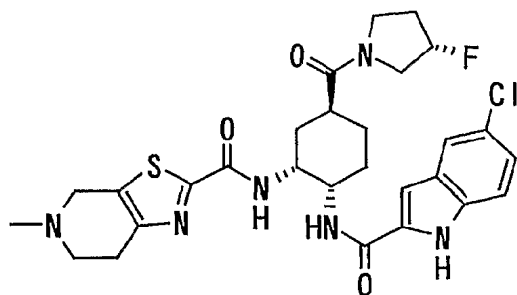
[実施例66] N-((1R, 2S, 5S)-5-(1-アゼチジニルカルボニル)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 57 と同様の方法で、実施例 58 で得た化合物とアゼチジン 塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.47–1.55 (1H, m), 1.65–1.82 (3H, m), 1.88–2.01 (2H, m), 2.16 (2H, quint.,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.17–3.67 (5H, m), 3.82 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 4.02–4.14 (3H, m), 4.43–4.67 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.7, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, br. s), 8.31 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.41 (1H, br. s), 11.80 (1H, s). MS (FAB)  $m/z$ : 555 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 67] N-( (1R, 2S, 5S) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- { [ (3S) -3-フルオロピロリジニル] カルボニル } シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

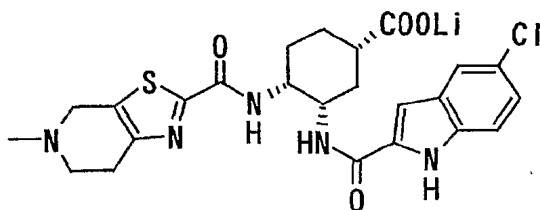


実施例 57 と同様の方法で、実施例 58 で得た化合物と (S) - 3 - フルオロピロリジン (Synlett., 1995 年, 55 頁) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.23–3.77 (22H, m), 4.11–4.16 (1H, m), 4.58–4.51 (1H, m), 5.23–5.42 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.34–8.37 (2H, m), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 587 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 68] (1R\*, 3R\*, 4S\*) - 3 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 4 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸 リチウム塩

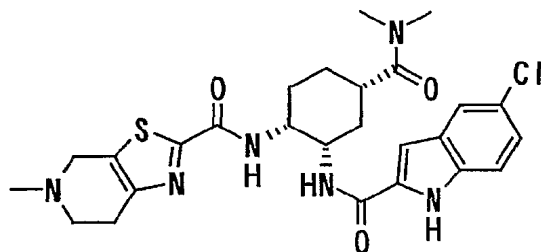


実施例 51 で得た化合物 (1.20 g) をテトラヒドロフラン (32 ml) に溶解し、氷冷下、水酸化リチウム (60.8 mg), 水 (4 ml) を順次加え、室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (1.12 g) を得

た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.55–1.70 (2H, m), 1.70–2.05 (4H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.25–2.40 (4H, m), 2.50–2.80 (4H, m), 3.45–3.65 (3H, m), 4.10–4.30 (2H, m), 7.00–7.20 (2H, m), 7.50–7.65 (2H, m).

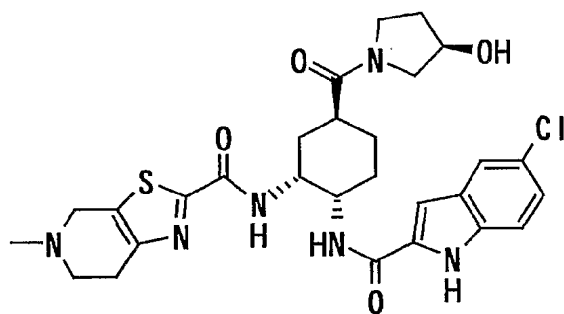
[実施例69] N-{(1R\*, 2S\*, 4S\*)-2-[[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ]-4-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例57と同様の方法で、実施例68で得た化合物とジメチルアミン塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.60 (2H, m), 1.65–1.80 (2H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.90–3.05 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.15–3.75 (4H, m), 4.25–4.75 (4H, m), 7.02 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 11.20 (1H, br), 11.79 (1H, s).  
 $\text{MS (FAB)} m/z$ : 543 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 70] N-((1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジニル]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



1) 参考例 58 で得た化合物 (1.18 g) をメタノール (12 ml) に溶解し、1 規定塩酸 (240  $\mu$ l) および水酸化パラジウム (221 mg) を加え、水素を導入し室温で 4.5 時間常圧接触還元を行なった。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮乾固し、粗製の (3R)-3-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}ピロリジン 塩酸塩 (984 mg) を得た。

得られた生成物 (249 mg)、実施例 58 で得た化合物 (295 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (126 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (87 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解した。氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (450  $\mu$ l) を滴下し、室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 3 : 97) に付し、N-((1R, 2S, 5S)-5-[(3R)-3-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}ピロリジニル]カルボニル]-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5



ーメチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド(248mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (9H, s), 1.50–1.60 (1H, m), 1.75–2.10 (5H, m), 2.20–2.50 (2H, m), 2.54 (3H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 2.60–3.00 (5H, m), 3.30–3.80 (6H, m), 4.10–4.20 (1H, m), 4.40–4.70 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.15–7.25 (1H, m), 7.30–7.50 (8H, m), 7.60–7.70 (5H, m), 7.90–8.00 (1H, m), 9.38 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 823 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 上記の生成物(240mg)をピリジン(10ml)に溶解し、氷冷下、フッ化水素・ピリジン(3.0ml)を滴下し、0℃で4.5時間攪拌した。氷冷下、反応液に酢酸エチルエステル(80ml)を加えて希釈し、希釈した反応液を氷に注いだ。この溶液に炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性とした後、分液操作を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:19→1:9)に付した。得られた粗精製物を塩化メチレンおよびメタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(225 $\mu\text{l}$ )を加えて一度乾固し、残さにメタノール-ジエチルエーテルを加えて固化し、標題化合物(114mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50–1.60 (1H, m), 1.70–2.10 (6H, m), 2.75–2.85 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.10–3.80 (8H, m), 4.10–5.10 (6H, m), 7.05 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.30–8.45 (2H, m), 11.10–11.40 (1H, m), 11.7

8 (1H, s) .

MS (FAB)  $m/z$  : 585 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例71] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5, 5-ジメトキシシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4, 4-ジメトキシシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例2と同様の方法で、参考例118で得た化合物と参考例10で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.13 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.72 (1H, m), 2.84 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.49 (1H, s), 3.58 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.71 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.89 (1H, m), 4.28 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.62 (1H, s), 9.21 (1H, s) .

[実施例72] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-オキソシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-オキソシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 7 1 で得た化合物 (100 mg) をクロロホルム (2 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) および水 (0.5 ml) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=19：1) で精製した。得られた無色固体をメタノール (4 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.38 ml) を加え、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (35 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.86 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.96 (1H, t,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 3.08 (2H, m), 3.35 (3H, m), 4.03 (2H, m), 4.56 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.91 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 11.75 (1H, s).

[実施例 7 3]  $\text{N}-[(1R^*, 2S^*)-2-\{[(5\text{-クロロインドール-2-イル})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}-5-(\text{ヒドロキシイミノ})\text{シクロヘキシル}]-5\text{-メチル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}]\text{ピリジン-2-カルボキサミド}$  または  $\text{N}-[(1R^*, 2S^*)-2-\{[(5\text{-クロロインドール-2-イル})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}-4-(\text{ヒドロキシイミノ})\text{シクロヘキシル}]-5\text{-メチル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}]\text{ピリジン-2-カルボキサミド}$

実施例 7 2 で得た化合物 (133 mg) をピリジン (8 ml) とメタノール (8 ml) の混合溶媒に溶解し、塩酸ヒドロキルアミン (30 mg) を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を濃縮し、残さに水を加え、酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝97：3→17：3）で精製し、標題化合物（131mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43–1.86 (3H), 2.01 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.51 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.82 (3H, m), 3.86–3.43 (2H, m), 4.20 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.16–7.13 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.46, 7.50 (total 1H, s), 7.56–7.64 (2H), 9.59, 9.62 (total 1H, s).

[実施例74] N-(7R\*, 8S\*)-8-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-7-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N-(7R\*, 8S\*)-7-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-8-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例2と同様の方法で、参考例120で得た化合物と参考例10で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.69–1.87 (6H, m), 2.31 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.73 (1H, m), 2.86 (2H, m), 3.58 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 3.72 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, m), 3.99 (4H, s), 4.38 (1H, m), 6.86 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.15 (1H, s).

[実施例 75] N-[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N-[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

1) 参考例 124 で得た化合物 (2.21 g) を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (6 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、真空ポンプで乾燥した後、N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 (500 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (593 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (473 mg) および N-メチルモルホリン (2.8 ml) を加え、室温で 10 時間攪拌した。さらに 5-クロロインドール-2-カルボン酸 (242 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (237 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (189 mg) を加え、4 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸 エチル エステルでおよび酢酸 エチル エステルとテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=97:3→4:1) で精製し、N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (368 mg) 及び N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-4-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (300 mg) を得た。

2) 上記の反応で得られた一方の N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5-(

メトキシイミノ) シクロヘキシル] - 5 - クロロインドール - 2 - カルボキサミド または N - [ (1R\*, 2S\*) - 2 - アミノ - 4 - (メトキシイミノ) シクロヘキシル] - 5 - クロロインドール - 2 - カルボキサミドと参考例10で得た化合物から、実施例2と同様の方法で、標題化合物 (メトキシイミノ基部分の syn および anti 異性体混合物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.84 - 2.00 (3H, m), 2.26 - 2.56 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.81 (4H, m), 3.57 (1H, q, J = 15.4 Hz), 3.70 (1H, q, J = 15.4 Hz), 3.84, 3.85 (total 3H, s), 4.11 (1H, m), 4.28 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (2H, m), 7.56 (1H, m), 9.42, 9.55 (total 1H, s).

[実施例76] N - ( (1R\*, 2S\*) - 2 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド (立体異性体A) または N - ( (1R\*, 2S\*) - 2 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド (立体異性体A)

1) 実施例75の1) と同様の方法で、参考例125で得た (1R\*, 2S\*) 体 (立体異性体A) の tert - ブトキシカルボニル基を除去した後、5 - クロロインドール - 2 - カルボン酸と反応させることにより、N - ( (1R\*, 2S\*) - 2 - アミノ - 4 - { [ tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } シクロヘキシル) - 5 - クロロインドール - 2 - カルボキサミド (立体異性体A) 及び N - ( (1R\*, 2S\*) - 2 - アミノ - 5 - { [ tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } シクロヘキシル) - 5 - クロロインドール - 2 - カルボ

キサミド（立体異性体A）を得た。

2) 上記生成物と参考例10で得た化合物から、実施例2と同様の方法で、N-((1R\*, 2S\*)-5-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド（立体異性体A）または N-((1R\*, 2S\*)-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド（立体異性体A）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06 (9H, s), 1.58 (1H, m), 1.87 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.51 (2H, d, J=7.6 Hz), 2.72 (1H, m), 3.56 (1H, s), 3.57 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.72 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.76 (1H, m), 3.92 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.40 (7H, m), 7.59 (1H, s), 7.66 (6H, m), 9.30 (1H, s).

3) 上記の反応で得られた化合物から、実施例28の3)と同様の方法で標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.28 (2H, m), 1.45-1.64 (2H, m), 1.86 (1H, d, J=9.0 Hz), 2.02 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.69 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.54 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.62 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.99 (2H, m), 4.78 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.00 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=7.

8 Hz), 8.54 (1H, d, J=7.8 Hz), 11.69 (1H, s).

[実施例77] N-( (1R\*, 2S\*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5-ヒドロキシ-5-メチルシクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド (異性体A1) または N-( (1R\*, 2S\*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド (異性体A2)

実施例2と同様の方法で、参考例128で得た化合物に参考例10で得た化合物を反応させて、標題化合物を得た。

異性体A1:

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.24 (3H, s), 1.33-1.82 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.67-3.64 (8H, m), 4.06 (2H, br), 4.67 (1H, br), 7.02 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.23 (1H, br), 8.59 (1H, d, J=8.1 Hz), 11.73 (1H, br)

MS (FAB) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

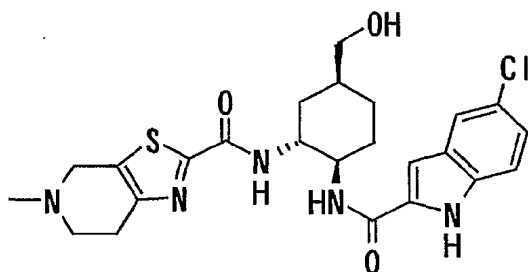
異性体A2:

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25 (3H, s), 1.33-1.79 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.65-3.63 (8H, m), 3.88-3.94 (1H, m), 4.23 (1H, m), 4.59 (1H, br), 7.01 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.67 (1H, s), 8.29 (1H, br), 8.43 (1H, d, J=9.3 Hz), 11.67 (1H, br)

MS (FAB) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.



[実施例 78] N-[(1R\*, 2R\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

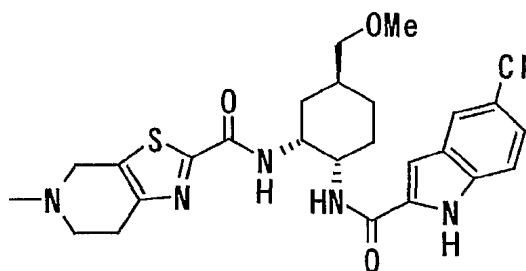


実施例 49 と同様にして、参考例 129 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42–1.90 (5H, m), 2.07–2.26 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.67–2.95 (4H, m), 3.55–3.80 (4H, m), 3.80–3.95 (1H, m), 4.13–4.25 (1H, m), 6.84 (1H, br. s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.23–7.35 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, br. s), 9.29 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 502 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

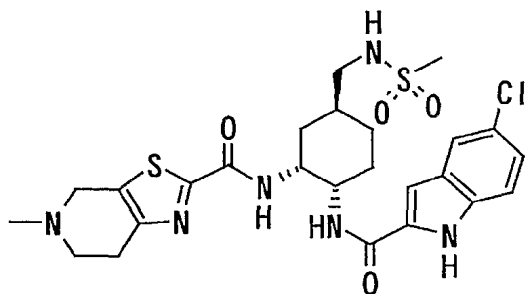
[実施例 79] N-[(1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(メトキシメチル)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 49 と同様にして、参考例 135 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20–1.38 (1H, m), 1.50–1.67 (2H, m), 1.88–2.03 (2H, m), 2.03–2.14 (1H, m), 2.21–2.32 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.75–2.95 (2H, m), 3.20–3.35 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.71 and 3.78 (each 1H, each d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 4.04–4.13 (1H, m), 4.53–4.62 (1H, m), 6.85 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 9.49 (1H, br. s).

[実施例 80] N-( (1R\*, 2S\*, 5S\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- { [ (メチルスルホニル) アミノ ] メチル } シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド



1) 参考例137で得た化合物(437mg)をエタノール(5ml)に溶解し、室温にて4規定塩酸ジオキサン溶液(5ml)を加え、13時間攪拌した。溶媒を留去し、残さをN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶かし、トリエチルアミン(0.7ml)、参考例10で得た化合物(300mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(162mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(230mg)を加え、13時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィ(塩化メチレン:メタノール=97:3)で精製し、N-(1R\*, 2S\*, 5S\*)-5-(アジドメチル)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド(330mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.15-2.08 (7H, m), 2.33 (3H, s), 2.34-2.95 (6H, m), 3.64 (2H, s), 4.05-4.17 (1H, m), 4.36-4.47 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.8 (1H, s).

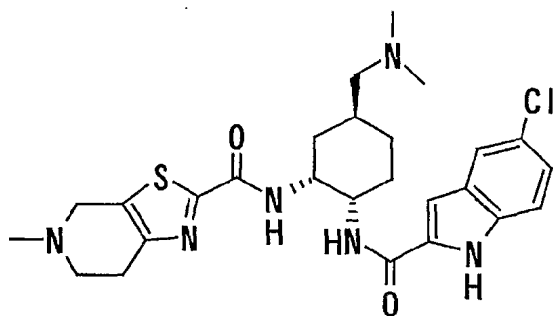
2) 上記の反応で得た化合物(300mg)をエタノール(8ml)に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素気流下室温にて168時間攪拌した。不溶物をろ過し、溶媒を留去し粗製のN-(1R\*, 2S\*, 5S\*)-5-(アミノメチル)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ

[5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド (150 mg) をクロロホルム (6 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (0.2 ml)、塩化メタンスルホン (0.035 ml) を加え、13 時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=24:1) で精製し、標題化合物 (56 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18–1.34 (2H, m), 1.50–1.75 (4H, m), 1.90–2.30 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.78–2.90 (2H, m), 2.90–3.05 (6H, m), 3.20–3.30 (1H, m), 3.68–3.81 (2H, m), 3.98–4.08 (1H, m), 4.54–4.62 (1H, m), 6.10–6.19 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 9.89 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 579 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 81] N-{(1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)メチル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

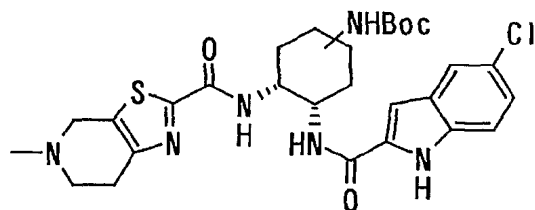


実施例 24 と同様の方法で、実施例 80 の 2) で得たアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.15–2.22 (7H, m), 2.40–2.65 (2H, m), 2.68–2.85 (6H, m), 2.92–3.08 (5H, m), 3.10–3.18 (2H, m), 4.08–4.20 (1H, m), 4.35–4.51 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.14–7.20 (1H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 8.25–8.42 (2H, m), 9.11 (1H, br. s), 9.89 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 529 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 82] (3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (異性体 B) および (3R\*, 4S\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (異性体 B)



参考例 140 で得た化合物（立体異性体 B）（1.79 g）をテトラヒドロフラン（36 ml）に溶解し、10%パラジウム炭素（0.40 g）を加えて、水素気流下室温にて20時間攪拌した。触媒をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮し、残さを N,N-ジメチルホルムアミド（36 ml）に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 p-ニトロフェノール エステル（2.02 g）を加えて16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸 エチル エステルと水を加えて不溶物を濾取し、酢酸 エチル エステルで洗浄して粗製の（3R\*, 4S\*）-3-アミノ-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル（または（3R\*, 4S\*）-4-アミノ-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル）（異性体 B1）（1.49 g）を得た。ろ液の有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=30：1→10：1）で精製し、（3R\*, 4S\*）-4-アミノ-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル（または（3R\*, 4S\*）-3-アミノ-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル）（異性体 B2）（0.37 g）を得た。

実施例 2 と同様の方法で、上記の異性体 B1 と参考例 10 で得た化合物から標題化合物の一方を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.25–1.50 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.50–1.65 (1H, m), 1.75–2.20 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.70–3.00 (4H, m), 3.60–3.80 (3H, m), 4.13 (1H, m), 4.43 (1H, m), 6.92 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 587 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

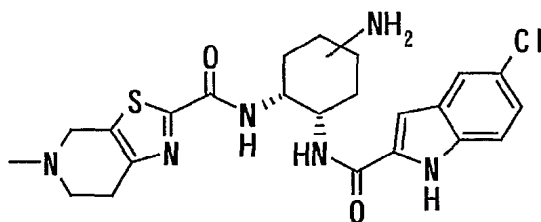
また、同様の方法で、上記の異性体B2から他方の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.15–1.30 (1H, m), 1.35 (9H, s), 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.75 (1H, m), 1.85–1.95 (1H, m), 2.05–2.20 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.65–2.85 (4H, m), 3.55–3.70 (3H, m), 4.09 (1H, m), 4.40 (1H, m), 6.80 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.15–7.25 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 11.82 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 587 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例83] N-( (1R\*, 2S\*) -5-アミノ-2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド (またはN-( (1R\*, 2S\*) -4-アミノ-2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド)

塩酸塩（立体異性体B）



実施例 8 2 において異性体 B 1 から合成した化合物（立体異性体 B）（1. 1 g）を塩化メチレン（20 ml）に懸濁し、塩酸エタノール溶液（20 ml）を加えて室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをゲルろ過（Sephadex LH-20, メタノール）で精製し、標題化合物（1. 05 g）を得た。

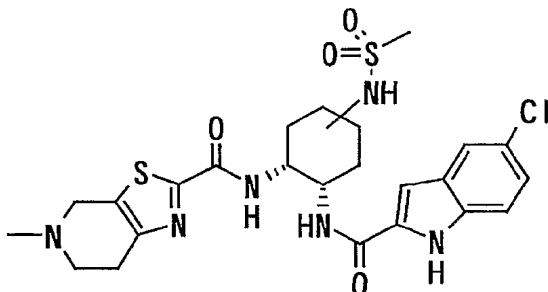
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 55–1. 65 (1H, m), 1. 75–1. 90 (2H, m), 1. 95–2. 20 (2H, m), 2. 20–2. 40 (1H, m), 2. 90 (3H, s), 3. 10–3. 20 (1H, m), 3. 20–3. 50 (3H, m), 3. 65–3. 75 (1H, m), 4. 10–4. 20 (1H, m), 4. 35–4. 50 (1H, m), 4. 55–4. 65 (1H, m), 4. 65–4. 75 (1H, m), 7. 07 (1H, s), 7. 17 (1H, dd,  $J=8. 8, 2. 0\text{ Hz}$ ), 7. 42 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 69 (1H, s), 8. 05–8. 30 (3H, br), 8. 40–8. 50 (2H, m), 11. 70–11. 90 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 487 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 8 4] N-(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(メチルスルホニル)アミノ]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N-(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-[(メチルスルホニル)



ル) アミノ] シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド (立体異性体 B)



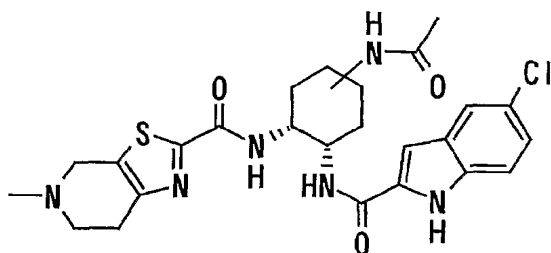
実施例 83 で得た化合物 (0.20 g) を塩化メチレン (7 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.16 ml) および塩化メタンスルホニル (28  $\mu$ l) を加えて室温にて 20 時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈した後、水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 30 : 1  $\rightarrow$  15 : 1) で精製し、標題化合物 (67.9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.40 - 1.55 (1H, m), 1.65 - 1.85 (2H, m), 1.90 - 2.05 (2H, m), 2.15 - 2.25 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.75 - 2.95 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.55 - 3.80 (3H, m), 4.10 - 4.20 (1H, m), 4.45 - 4.55 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.15 - 7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.77 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 565 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 85] N - ( (1R\*, 2S\*) - 5 - (アセチルアミノ) - 2 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2

ーカルボキサミド または N-((1R\*, 2S\*)-4-(アセチルアミノ)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (立体異性体B)

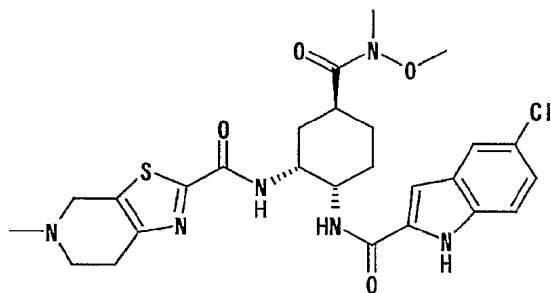


実施例 83 で得た化合物 (立体異性体B) (0.20 g) を塩化メチレン (7 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.16 ml) および無水酢酸 (34  $\mu$ l) を加えて室温にて 20 時間攪拌した。反応液に塩化メチレンおよび水酸化ナトリウム水溶液を加えて不溶物を濾取した。濾液の有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=15:1 $\rightarrow$ 10:1) で精製し、標題化合物 (0.12 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (1H, m), 1.55–1.70 (1H, m), 1.80 (3H, s), 1.80–2.05 (3H, m), 2.05–2.20 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.80–3.00 (4H, m), 3.75–4.00 (3H, m), 4.15–4.30 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 11.77 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 528 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 86] N-((1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



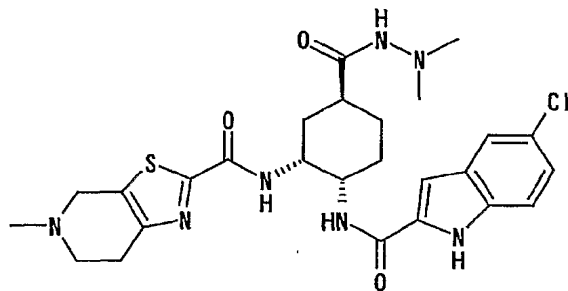
実施例 58 で得た化合物 (250 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (142 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (111 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (89 mg)、N-メチルモルホリン (213 ml) を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 47:3 → 23:2) にて精製し、無色アモルファス状固体 (179 mg) を得た。これをメタノール-テトラヒドロフランに溶かし、1 規定塩酸エタノール溶液 (960 ml) を加え、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.57-1.91 (4H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 2.10-2.21 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.93-3.03 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.10-3.28 (2H, m), 4.16-4.19 (1H, m), 4.50-4.52 (1H, m), 4.69 (1H, br. s), 7.06 (s, 1H), 7.17 (

1H, dd,  $J=1.5, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.33 (1H, br. s), 8.41 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.81 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 559 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例87] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(2,2-ジメチルヒドラジノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



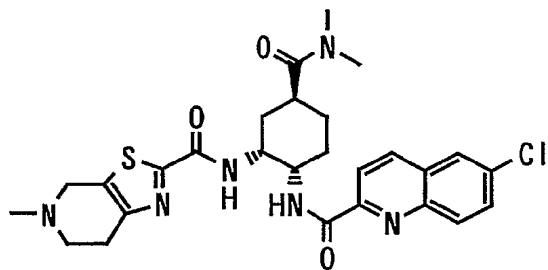
実施例57と同様の方法で、実施例58で得た化合物とN,N-ジメチルヒドラジンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.49-1.54 (1H, m), 1.76-1.81 (2H, m), 1.89-1.93 (2H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 2.33-3.60 (14H, m), 4.15-4.19 (1H, m), 4.40-4.47 (2H, m), 4.70-4.72 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=2.0, 8.5\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.17-8.22 (1H, m), 8.41-8.43 (1H, m), 11.80 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 558 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例88] 6-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルア

ミノ) カルボニル] - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) - 2-キノリンカルボキサミド 塩酸塩

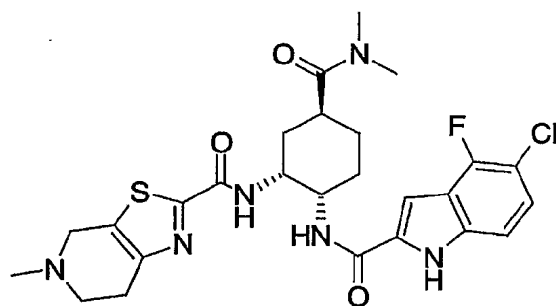


実施例 49 と同様の方法で参考例 145 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45-1.60 (1H, m), 1.75-1.90 (3H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.10-3.30 (5H, m), 3.56 (1H, br), 4.10-4.20 (1H, m), 4.40-4.70 (2H, m), 7.88 (2H, s), 8.15 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, s), 8.52 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 555 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 89] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

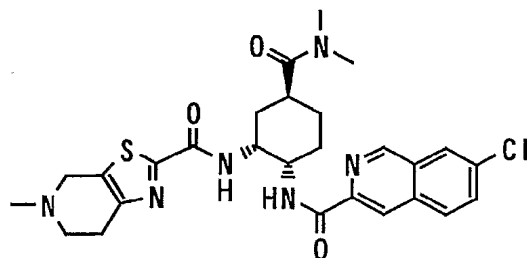


参考例 9 1 と同様の方法で参考例 1 4 4 で得た化合物と参考例 2 7 4 で得た化合物を縮合させて得られた化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、続いて参考例 1 0 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 2 4–1. 9 8 (6 H, m), 2. 3 3–3. 3 3 (6 H, m), 2. 8 1 (3 H, s), 2. 9 0 (3 H, s), 2. 9 9 (3 H, s), 4. 1 2 (1 H, br. s), 4. 3 0–4. 7 0 (1 H, m), 4. 6 0 (1 H, br. s), 7. 2 1 (1 H, s), 7. 2 7 (2 H, br. s), 8. 3 7 (1 H, d,  $J=8. 1 \text{ Hz}$ ), 8. 4 3 (1 H, d,  $J=7. 6 \text{ Hz}$ ), 12. 1 1 (1 H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 5 6 1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

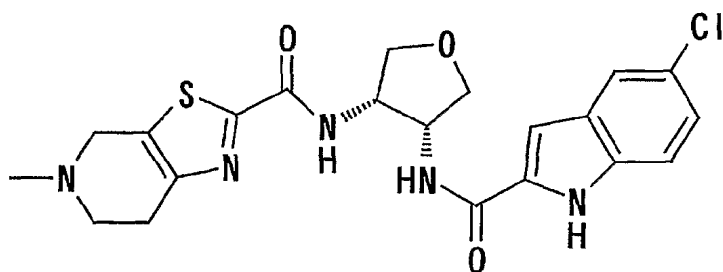
[実施例 9 0] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 49 と同様の方法で参考例 146 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.65 (1H, m), 1.70–1.85 (3H, m), 1.95–2.10 (1H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 3.10–3.40 (3H, m), 3.70–3.80 (1H, m), 4.20–4.30 (1H, m), 4.40–4.60 (2H, m), 4.65–4.80 (1H, m), 7.89 (1H, m), 8.26 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.85–9.00 (2H, m), 9.33 (1H, m). MS (FAB)  $m/z$ : 555 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 91] N-( (3R\*, 4S\*) -4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } テトラヒドロフラン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



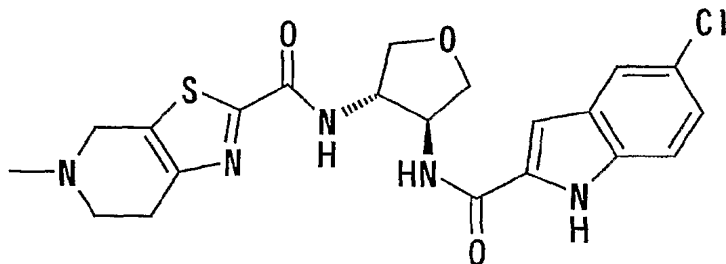
参考例 172 で得た化合物 (0.12 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、参考例 10 で得た化合物 (0.1 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (78 mg)、および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (0.2 g) を順次加え、室温で 1 日間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルム：メタノール (9:1) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、有

機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９５：５）にて精製し、標題化合物の遊離塩基を得、塩酸エタノール溶液で処理し標題化合物（０．１ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ２．５０ (３H, s) , ２．７０－２．９０ (４H, m) , ３．６７ (１H, s) , ３．７０ (１H, s) , ３．８６ (１H, d d,  $J=9.2, 6.3\text{ Hz}$ ) , ３．９７ (１H, d d,  $J=9.7, 4.1\text{ Hz}$ ) , ４．１５ (１H, d d,  $J=9.7, 5.8\text{ Hz}$ ) , ４．２４ (１H, d d,  $J=9.2, 7.0\text{ Hz}$ ) , ４．７５－４．８９ (１H, m) , ４．９２－５．０３ (１H, m) , ６．８８ (１H, s) , ７．２０ (１H, d d,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ) , ７．３３ (１H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , ７．３５－７．４３ (１H, m) , ７．５８ (１H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ) , ７．６４ (１H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ) , ９．３８ (１H, s) .

MS (FAB)  $m/z$  : ４６０ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[実施例 ９２]  $\text{N}-((3\text{S}, 4\text{S})-4-\{[(5\text{-クロロインドール}-2\text{-イル})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}\text{テトラヒドロフラン}-3\text{-イル})-5\text{-メチル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}]\text{ピリジン}-2\text{-カルボキサミド}$



参考例 １８３で得た化合物から、参考例 １７２および実施例 ９１の方法に準じて、標題化合物を得た。

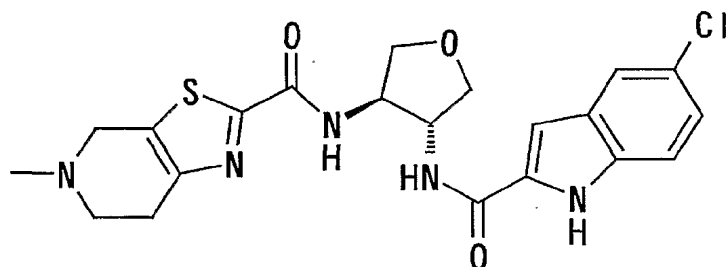
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ２．５１ (３H, s) , ２．８３ (２H, t,  $J$



=5.3 Hz), 2.93 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.72 (2H, s), 3.78-3.89 (2H, m), 4.31 (1H, dd, J=9.2, 7.3 Hz), 4.41-4.56 (2H, m), 4.63-4.75 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.35-7.46 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.60 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.38 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 460 ( $M+H^+$ ).

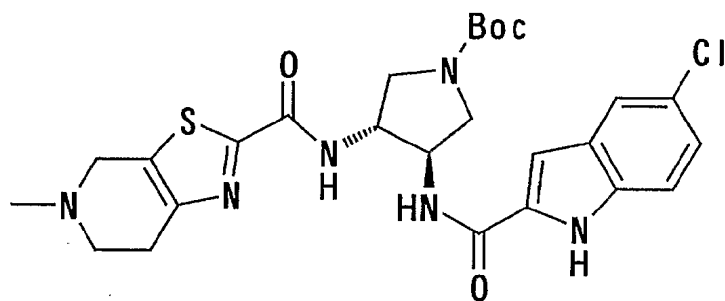
[実施例93] N-( (3R, 4R) -4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } テトラヒドロフラン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例187で得た化合物から、参考例172および実施例91の方法に準じて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ およびMS (FAB): 鏡像体である実施例92と一致。

[実施例94] (3R, 4R) -3- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -4- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



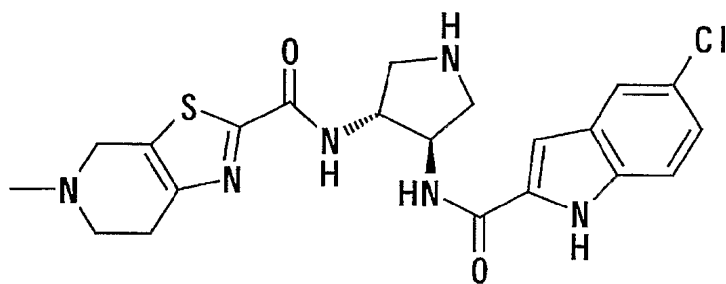
参考例 193 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 91 の方法に準じて、標題化合物を得た。

融点：190—192℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.45 (9H, s), 2.46 (3H, s), 2.74–2.81 (4H, m), 3.24–3.37 (2H, m), 3.54–3.70 (2H, m), 3.96–4.00 (1H, m), 4.15–4.23 (1H, m), 4.50–4.65 (1H, m), 4.77–4.82 (1H, m), 6.79, 6.87 (total 1H, each s), 7.12–7.95 (5H, m), 9.91, 9.97 (total 1H, each s).

MS (FAB)  $m/z$  : 559 ( $M+H^+$ ) .

[実施例 95] N-((3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



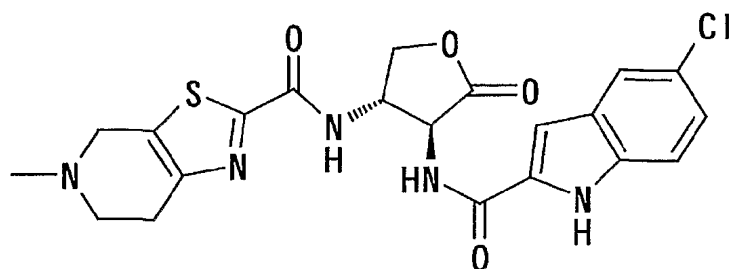
実施例 9 4 で得た化合物 (170 mg) を塩化メチレン (3 ml) に溶解し室温にてトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え 1 時間攪拌した。濃縮後、クロロホルムおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：水＝7：3：1，下層) にて精製し、目的物に塩酸メタノールを加え塩酸塩とし標題化合物 (90 mg) を得た (NMR は遊離塩基にて測定)。

融点：248－250℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.44 (3H, s), 2.70－2.80 (4H, m), 2.97－3.05 (2H, m), 3.46－3.68 (4H, m), 4.49－4.52 (1H, m), 4.60－4.65 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.05－7.08 (1H, m), 7.20 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, s), 7.89 (2H, br), 10.51 (1H, br)。

MS (FAB)  $m/z$  : 459 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 9 6] N－((3S, 4S)－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－5－オキソテトラヒドロフラン－3－イル)－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



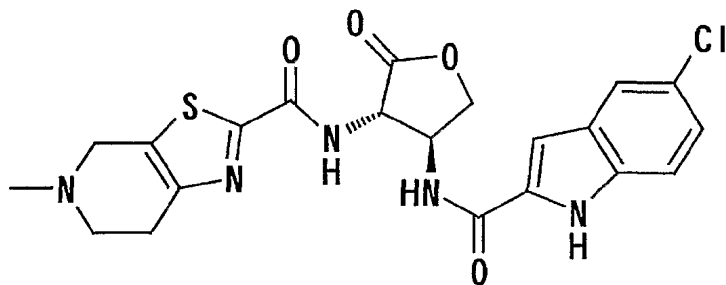
参考例 6 9 と同様にして、参考例 1 9 6 で得た化合物の *tert*-ブトキシカルボニル基を除去した後、実施例 9 1 と同様にして、参考例 1 0 で得た化合物と

反応させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.90 (3H, s), 3.02–3.17 (2H, m), 3.23–3.34 (4H, m), 4.20 (1H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 4.61 (1H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 4.92–5.01 (1H, m), 5.14–5.26 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 9.27 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 9.35 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 11.22–11.33 (1H, m), 11.89 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 474 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 97] N-( (3S, 4S)-4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



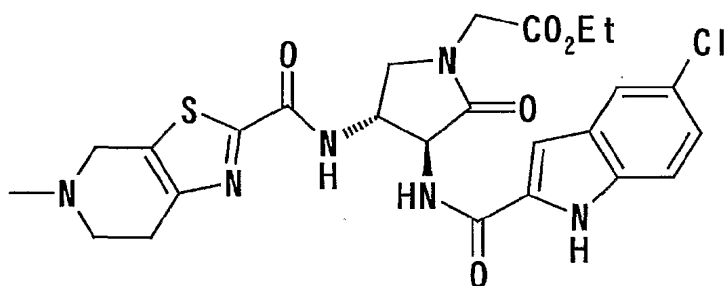
参考例 69 と同様にして、参考例 197 で得た化合物の *tert*-ブトキシカルボニル基を除去した後、実施例 91 と同様にして、5-クロロインドール-2-カルボン酸と反応させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.52 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.91–3.00 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.23 (1H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 4.40–4.53 (1H, m), 4.

9.6 (1H, dd,  $J=10.8, 5.2$  Hz), 5.16 (1H, dd,  $J=9.2, 7.3$  Hz), 7.01 (1H, s), 7.25 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.51–8.63 (1H, m), 9.22 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 474 ( $M+H^+$ ).

[実施例98] (3S, 4R)–2–(3–{[(5–クロロインドール–2–イル)カルボニル]アミノ}–4–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}–2–オキソピロリジン–1–イル)酢酸 エチル エステル 塩酸塩



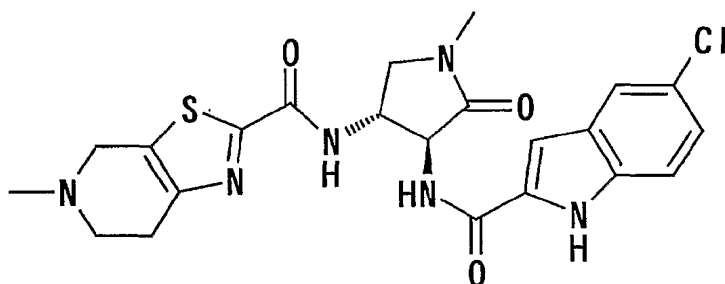
参考例199で得た化合物と参考例10で得た化合物から、実施例91と同様にして標題化合物を得た (NMRは、遊離塩基にて測定)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.19 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.35 (3H, s), 2.71–2.84 (2H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 3.40 (1H, d,  $J=10.3$  Hz), 3.61 (2H, d,  $J=10.8$  Hz), 3.84 (1H, dd,  $J=10.3, 5.6$  Hz), 4.01–4.23 (4H, m), 4.80–4.94 (1H, m), 5.04 (1H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.01 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.9

0 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 11.86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 559 ( $M+H^+$ ).

[実施例99] N-((3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

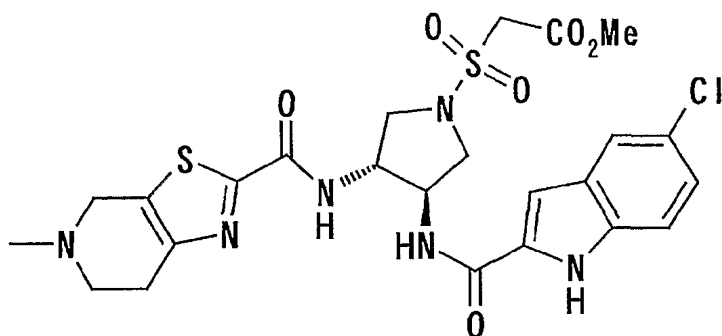


参考例201で得た化合物と参考例10で得た化合物から、実施例91と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 2.77-2.82 (2H, m), 2.86-2.91 (5H, m), 3.69 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.39-4.54 (3H, m), 4.93-4.98 (1H, m), 6.98 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.05-7.34 (3H, m), 7.63 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.00 (1H, s)

MS (FAB)  $m/z$ : 487 ( $M+H^+$ ).

[実施例100] 2-[(3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)スルホニル]酢酸 メチル エステル

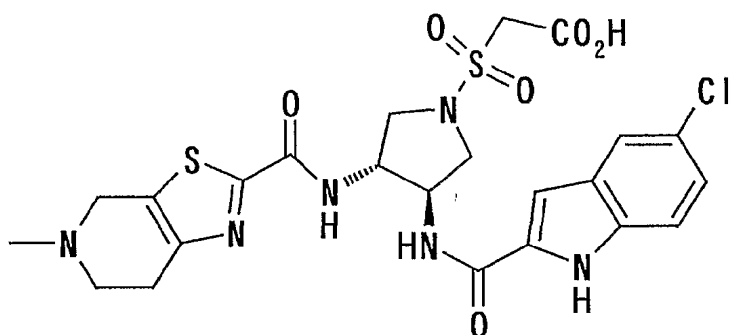


実施例 95 で得た化合物 (230 mg) およびトリエチルアミン (0.10 ml) を塩化メチレン (6.9 ml) に溶解し氷冷した。次いで、メトキシカルボニルメタンスルホニルクロライド (Synthesis, 321 頁, 1975 年) (105 mg) を加え室温に戻し一晩攪拌した。クロロホルムで希釈後、水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) にて精製後、メタノール-水より粉末化することにより標題化合物 (150 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 2.76–2.86 (4H, m), 3.49–3.73 (4H, m), 3.87 (3H, s), 3.94–3.98 (1H, m), 4.08–4.11 (1H, m), 4.13 (2H, s), 4.69–4.72 (1H, m), 4.88–4.91 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.12–7.15 (1H, m), 7.27–7.28 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.81–7.86 (2H, m), 9.92 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 595 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 101] 2-[(3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)スルホニル]酢酸

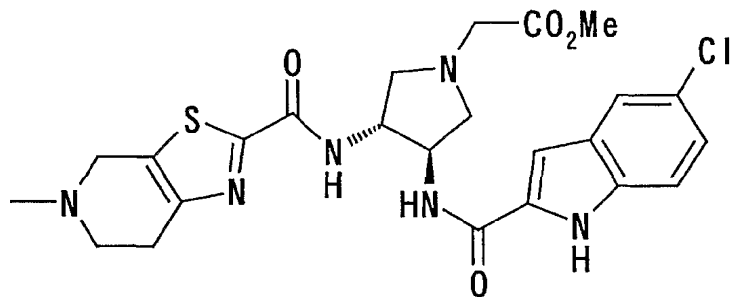


実施例 100 で得た化合物 (100 mg) をテトラヒドロフラン (4 ml) - 水 (1 ml) に溶解し、氷冷した。次いで、水酸化リチウム 1 水和物 (7.8 mg) を加え室温に戻し 4 時間攪拌した。1 規定塩酸水溶液にて中和後、濃縮し析出物をろ取、水、50%エタノールにて洗浄、50℃にて一晩減圧乾燥することにより標題化合物 (87 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 2.92 (4H, s), 3.34-3.43 (4H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 4.27 (each 1H, AB type d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 4.65-4.71 (1H, m), 4.78-4.84 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.87 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.12 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 11.83 (1H, s).

[実施例 102] 2-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)酢酸 メチル エステル



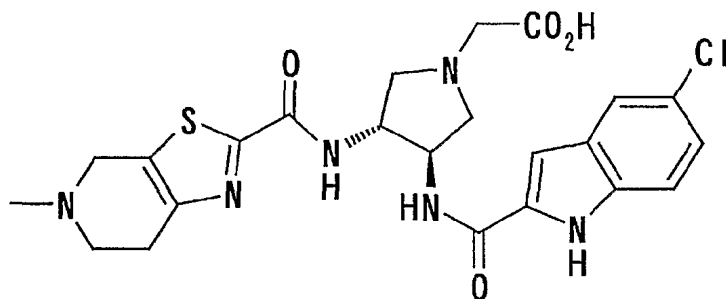


実施例 95 で得た化合物 (230 mg) および炭酸カリウム (90 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (4.6 ml) に溶解し氷冷した。次いで、ブromo酢酸 メチル エステル (0.062 ml) を加え 45 分間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈後、水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) にて精製後、メタノール-水より粉末化し、標題化合物 (190 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (2H, s), 2.48 (3H, s), 2.73–2.95 (4H, m), 3.34–3.42 (2H, m), 3.46 (2H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.67 (2H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 4.57–4.71 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.10–7.13 (1H, m), 7.31 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, s), 7.77 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 10.22 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 531 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

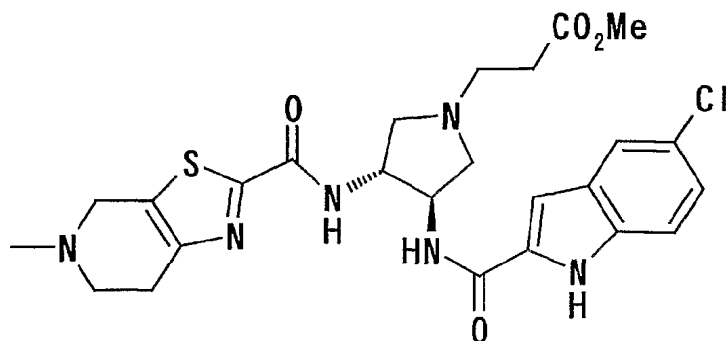
[実施例 103] 2-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)酢酸



実施例 102 で得た化合物から、実施例 101 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 2.69–2.87 (6H, m), 3.13 (1H, t,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 3.22 (1H, t,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 3.33 (each 1H, AB type d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.72 (2H, s), 4.53–4.60 (1H, m), 4.65–4.72 (1H, m), 7.16–7.20 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.85 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 9.00 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.79 (1H, s).

[実施例 104] 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)プロピオン酸 メチル エステル

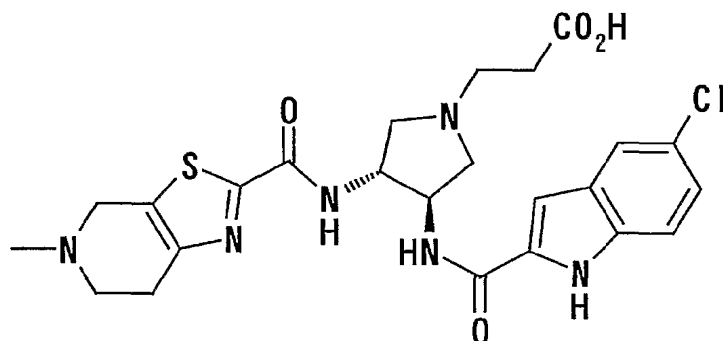


実施例 95 で得た化合物と 2-ブロモプロピオン酸 メチル エステルから、実施例 102 と同様にして、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.96–2.20 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.61–2.96 (8H, m), 3.17–3.21 (2H, m), 3.62–3.72 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.46–4.49 (1H, m), 4.56–4.61 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.05–7.14 (1H, m), 7.32 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, s), 7.65–7.71 (2H, m), 10.02 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 545 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例105] 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)プロピオン酸

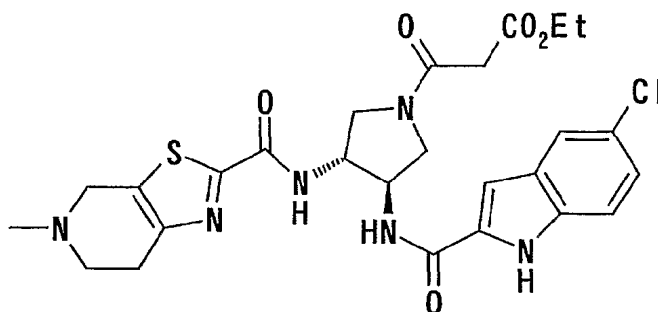


実施例104で得た化合物から、実施例101と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.38 (3H, s), 2.39–2.84 (10H, m), 2.93 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 3.05 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 3.65 (2H, s), 4.51–4.56 (1H, m), 4.63–4.68 (1H, m), 7.16–7.19 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.81 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.97 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.75 (1H, s).

[実施例106] 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-

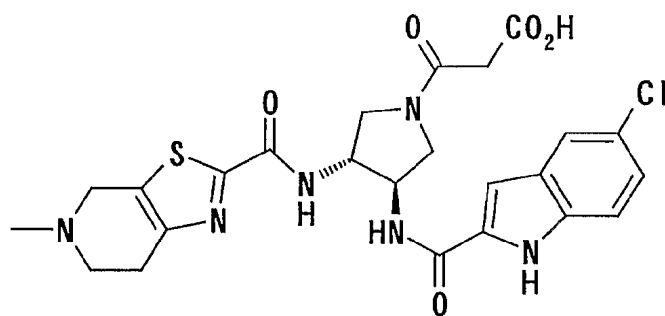
－イル) カルボニル] アミノ} －4－ { [ (5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル] アミノ} ピロリジン－1－イル) －3－オキソプロピオン酸 エチル エステル



実施例 95 で得た化合物とエチルマロニルクロライドから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.37 (3H, s), 2.73–2.75 (2H, m), 2.82–2.84 (2H, m), 3.35–3.38 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.68–3.83 (2H, m), 3.91–4.00 (2H, m), 4.10 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.61–4.84 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.73 (1H, t,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 9.10 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 11.79 (1H, s).

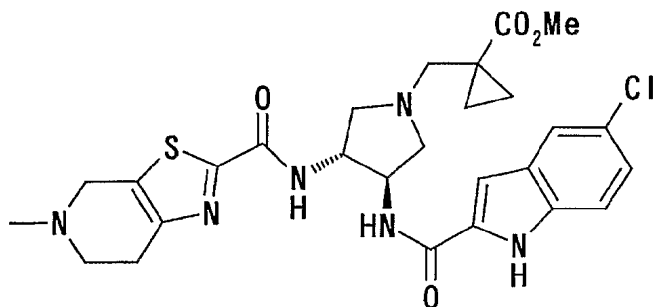
[実施例 107] 3－( (3R, 4R) －3－ { [ (5－クロロインドール－2－イル) カルボニル] アミノ} －4－ { [ (5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル] アミノ} ピロリジン－1－イル) －3－オキソプロピオン酸



実施例 106 で得た化合物から、実施例 101 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.39 (3H, s), 2.77 (2H, s), 2.85 (2H, s), 3.29–3.55 (4H, m), 3.68 (2H, s), 3.82–4.01 (2H, m), 4.62–4.68 (1H, m), 4.77–4.86 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.75 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.12 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.81 (1H, s).

[実施例 108] 1-[(3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)メチル]シクロプロパンカルボン酸 メチル エステル

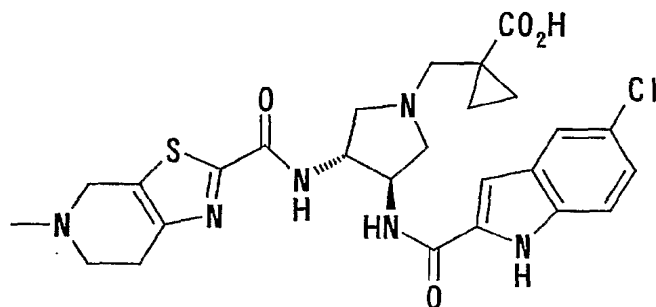


実施例 95 で得た化合物と 1-(ブロモメチル)シクロプロパンカルボン酸 メチル エステルから、実施例 102 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.78–0.79 (2H, m), 1.24–1.26 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.62–2.88 (6H, m), 3.20–3.28 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.61–3.75 (4H, m), 4.45–4.62 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.12–7.15 (1H, m), 7.24–7.28 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 10.00 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 571 ( $M+H^+$ ).

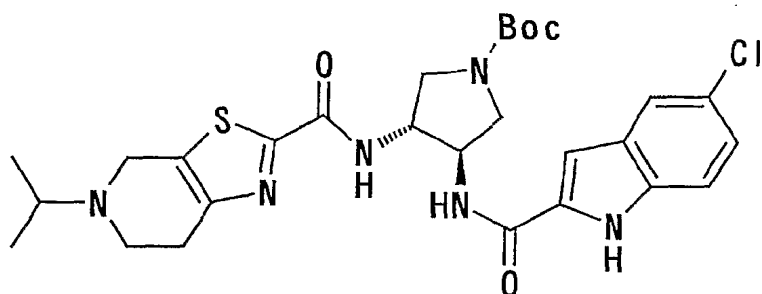
【実施例109】 1-[(3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)メチル]シクロプロパンカルボン酸



実施例108で得た化合物から、実施例101と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.73–0.78 (2H, m), 1.04–1.07 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.65–2.84 (6H, m), 3.11–3.20 (4H, m), 3.64 (2H, s), 4.59–4.74 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.84 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 9.12 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 11.77 (1H, s).

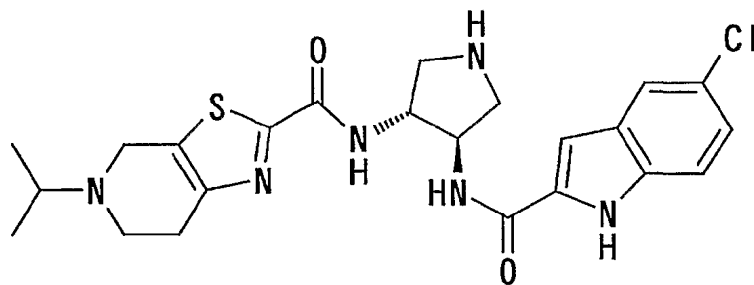
〔実施例 110〕 (3R, 4R) - 3 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - { [ (5 - イソプロピル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステル



参考例 193 で得た化合物と参考例 148 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.47 (9H, s), 2.83–2.88 (4H, m), 2.94–2.99 (1H, m), 3.20–3.29 (1H, m), 3.31–3.42 (1H, m), 3.75–3.81 (2H, m), 3.98 (1H, t,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 4.15–4.35 (2H, m), 4.50–4.65 (1H, m), 6.85, 6.91 (total 1H, each s), 7.15–7.90 (5H, m), 9.41, 9.50 (total 1H, each s).

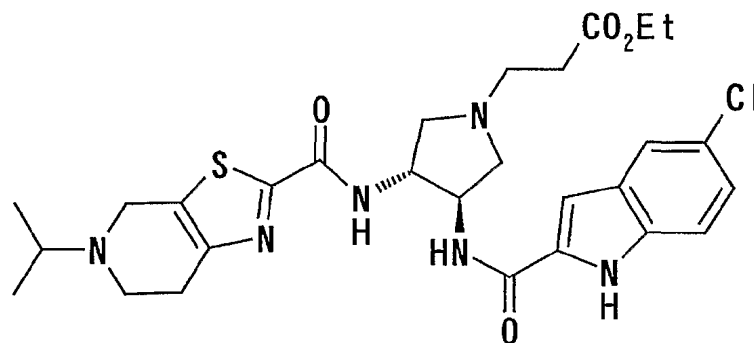
〔実施例 111〕 N - ( (3R, 4R) - 4 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } ピロリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド



実施例 110 で得た化合物から、実施例 95 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 2.85 (4H, br. s), 2.96–3.05 (3H, m), 4.51–4.52 (1H, m), 4.76–4.80 (2H, m), 5.36–5.39 (2H, m), 5.53–5.58 (1H, m), 7.17–7.19 (1H, m), 7.27–7.31 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.64 (2H, br), 9.82 (1H, br).

[実施例 112] 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)プロピオン酸 エチル エステル



実施例 111 で得た化合物と 2-ブロモプロピオン酸 エチル エステルから、実施例 102 と同様にして標題化合物を得た。

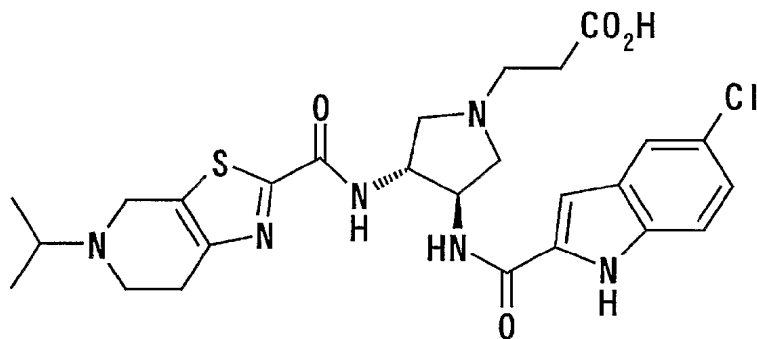
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (6H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.2



6 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.51 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.63 (1H, dd,  $J=9.5, 6.5\text{ Hz}$ ), 2.73–2.91 (6H, m), 2.95–3.02 (1H, m), 3.22 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.81 (each 1H, AB type d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 4.16 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.40–4.45 (1H, m), 4.52–4.59 (1H, m), 6.88 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.17–7.19 (1H, m), 7.30–7.32 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, s), 9.56 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 587 ( $M+H^+$ ).

〔実施例113〕 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)プロピオン酸

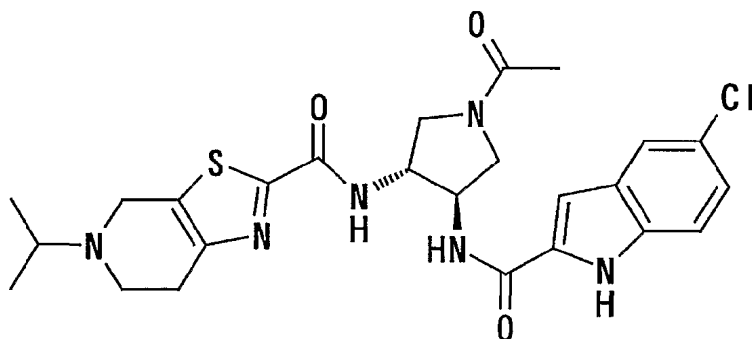


実施例112で得た化合物から、実施例101と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.04 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.40 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.50 (4H, s), 2.60–2.74 (4H, m), 2.90–2.94 (2H, m), 3.02–3.06 (1H, m), 3.20–3.35 (2H, m), 4.50–4.53 (1H, m), 4.61–4.65 (1H, m), 7.15–7.18 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J=$

7. 5 Hz), 8. 90 (1H, d, J=8. 0 Hz), 11. 73 (1H, s).

[実施例114] N-( (3R, 4R) -1-アセチル-4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} ピロリジン-3-イル) -5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例111で得た化合物と無水酢酸から、実施例100と同様にして標題化合物を得た。

融点：254 - 258℃ (分解)

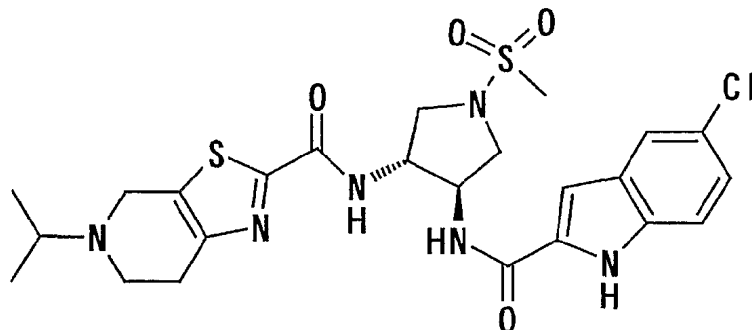
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 34-1. 37 (6H, m), 1. 96 (3H, s), 3. 30-3. 55 (5H, m), 3. 66-3. 82 (3H, m), 3. 95 (1H, q, J=8. 3 Hz), 4. 45-4. 82 (4H, m), 7. 15 (1H, s), 7. 18 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 41 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 71 (1H, s), 8. 75-8. 81 (1H, m), 9. 21 (1H, d, J=8. 0 Hz), 11. 32 (1H, br), 11. 83 (1H, d, J=7. 3 Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 529 ( $M+H^+$ ).

[実施例115]

N- [ (3R, 4R) -4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} -1- (メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル] -5-イソプ

ロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



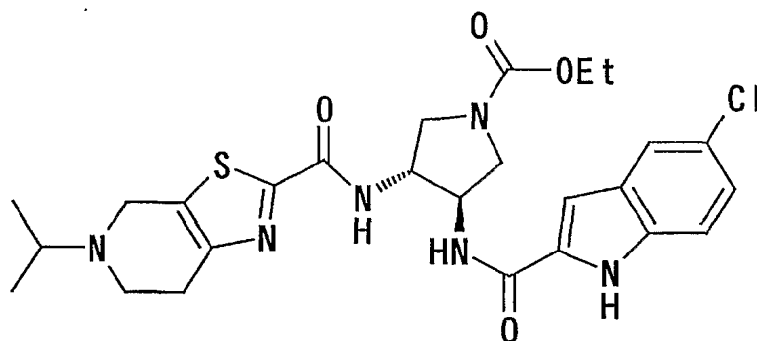
実施例 111 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：230-235℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.32-1.36 (6H, m), 3.32 (3H, s), 3.43-3.46 (5H, m), 3.68-3.75 (4H, m), 4.48 (1H, m), 4.62-4.72 (2H, m), 4.83 (1H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.82 (1H, br), 9.20 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.30 (1H, br), 11.86 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ )。

MS (FAB)  $m/z$  : 565 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 116] (3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸 エチル エステル 塩酸塩



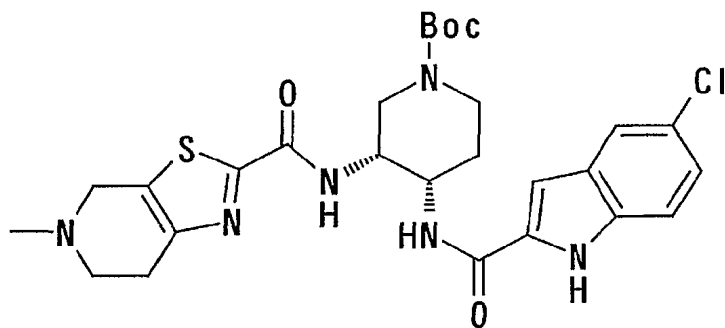
実施例 1 1 1 で得た化合物とクロロギ酸エチルから、実施例 1 0 0 と同様に  
して標題化合物を得た。

融点：225－228℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.20 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.31－1.37 (6H, m), 3.33－3.45 (5H, m), 3.66－3.75 (4H, m), 4.05 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.45－4.77 (4H, m), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 11.30 (1H, br), 11.83 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ )。

MS (FAB)  $m/z$  : 559 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 1 1 7] ( $3\text{R}^*$ ,  $4\text{S}^*$ )－4－{ [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ }－3－{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



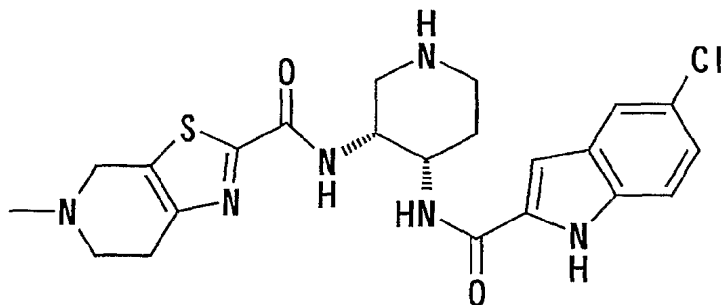
参考例 207 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

融点：152－154℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.53 (9H, s), 1.62－1.80 (1H, m), 2.23－2.30 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.75－3.05 (5H, m), 3.10－3.25 (1H, m), 3.68－3.82 (2H, m), 4.15－4.45 (4H, m), 6.89 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, br. s), 8.21 (1H, br. s), 9.39 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 573 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

〔実施例 118〕 N－（（3R $^*$ , 4S $^*$ ）－4－{ [（5－クロロインドール－2－イル）カルボニル] アミノ} ピペリジン－3－イル）－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 2 塩酸塩



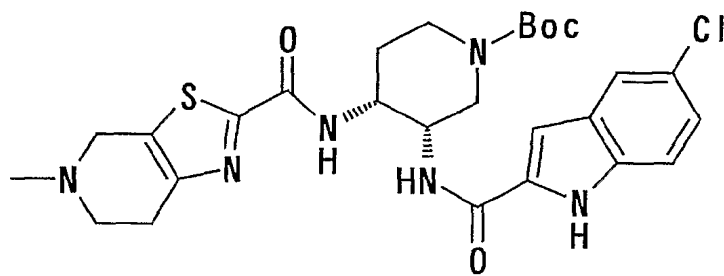
実施例 117 で得た化合物から、実施例 95 と同様にして標題化合物を得た。

融点：240－258℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.85－2.00 (1H, m), 2.05－2.20 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.05－3.60 (7H, m), 3.65－3.75 (1H, m), 4.10－4.52 (2H, m), 4.60－4.75 (2H, m), 7.10－7.21 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.50 (1H, br. d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.90－9.05 (2H, m), 9.27 (1H, br. s), 11.9 (1H, br. d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ) .

$\text{MS (ESI)} m/z$  : 473 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

〔実施例 119〕 (3R $^*$ , 4S $^*$ )－3－{〔(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}－4－{〔(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



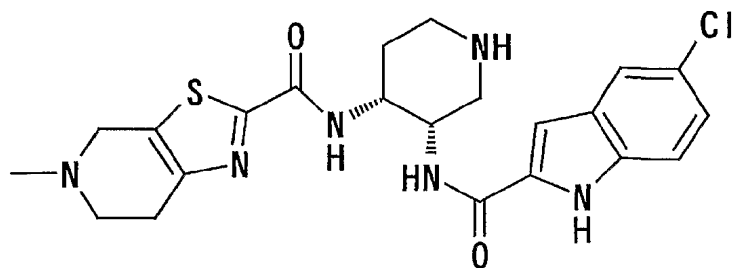
参考例 208 で得た化合物と 5-クロロインドール-2-カルボン酸から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

融点：187-189℃（分解）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.72-1.90 (1H, m), 2.00 (1H, br. s), 2.00-2.10 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.60-2.70 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.23 (1H, t,  $J=10.8\text{ Hz}$ ), 3.35-3.50 (1H, m), 3.50-3.72 (2H, m), 3.90-4.20 (2H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 6.85 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.20-7.30 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 10.17 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 573 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 120] N-( (3R\*, 4S\*) -3- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-4-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩



実施例 119 で得た化合物から、実施例 95 と同様にして標題化合物を得た。

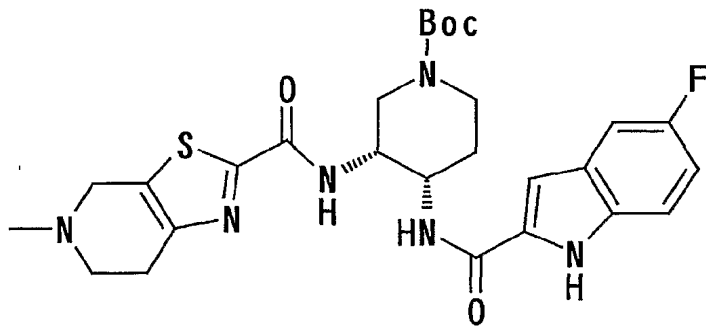
融点：276-278℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.77-1.88 (1H, m), 2.40

-2.50 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.90-3.20 (4H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.63 (1H, br. s), 4.33-4.47 (2H, m), 4.62-4.75 (2H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.48 (1H, br. s), 7.71 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 8.66 (1H, br. s), 8.95 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 9.20-9.30 (1H, m), 9.45-9.70 (1H, m), 11.61 (1H, s), 11.90 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 473 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例121] (3R\*, 4S\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



参考例209で得た化合物と参考例10で得た化合物から、実施例91と同様にして標題化合物を得た。

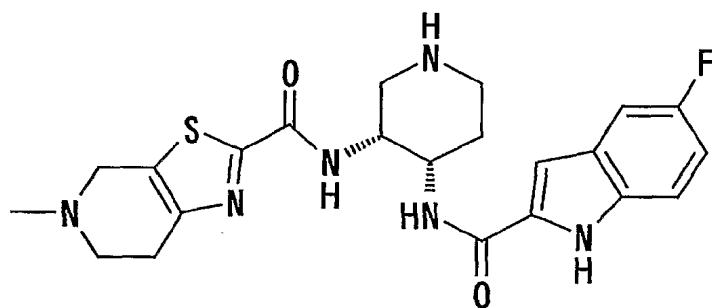
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 1.65-1.78 (1H, m), 2.23-2.32 (1H, br), 2.52 (3H, s), 2.78-3.03 (5H, m), 3.15-3.24 (1H, br), 3.68-3.82 (2H, br), 4.16-4.45 (4H, br), 6.91 (1H, s), 7.02 (1H, td,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.30 (1H, dd,



$J = 9.0, 2.7 \text{ Hz}$ ),  $7.34$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{dd}$ ,  $J = 9.0, 4.4 \text{ Hz}$ ),  $7.65 - 7.90$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{br}$ ),  $8.10 - 8.40$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{br}$ ),  $9.31 - 9.41$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{br}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ :  $557$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

[実施例 122] N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩



実施例 121 で得た化合物から、実施例 95 と同様にして標題化合物を得た。

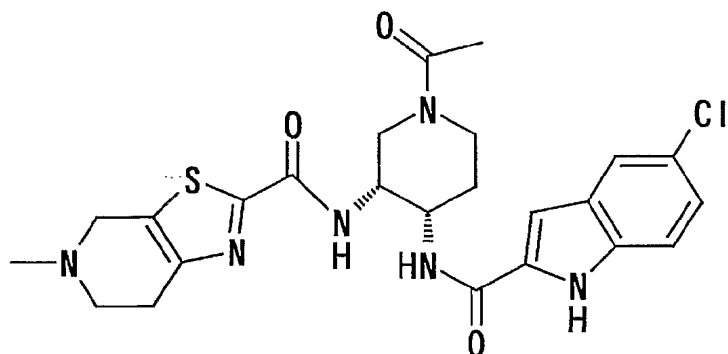
融点:  $236 - 245^\circ\text{C}$  (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :  $1.85 - 1.98$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{br}$ ),  $2.06 - 2.18$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{br}$ ),  $2.89$  ( $3\text{H}$ ,  $\text{s}$ ),  $3.05 - 3.75$  ( $8\text{H}$ ,  $\text{s}$ ),  $4.34 - 4.54$  ( $2\text{H}$ ,  $\text{br}$ ),  $4.60 - 4.75$  ( $2\text{H}$ ,  $\text{br}$ ),  $7.04$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{td}$ ,  $J = 9.3, 2.4 \text{ Hz}$ ),  $7.15$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{br}$ ),  $7.37 - 7.44$  ( $2\text{H}$ ,  $\text{m}$ ),  $8.46$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ),  $8.88 - 9.00$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{br}$ ),  $9.09 - 9.27$  ( $2\text{H}$ ,  $\text{br}$ ),  $11.55 - 11.75$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{br}$ ),  $11.76 - 11.84$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{br}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ :  $457$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

[実施例 123] N-((3R\*, 4S\*)-1-アセチル-4-{[(5-クロ

ロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-  
メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-  
カルボキサミド 塩酸塩



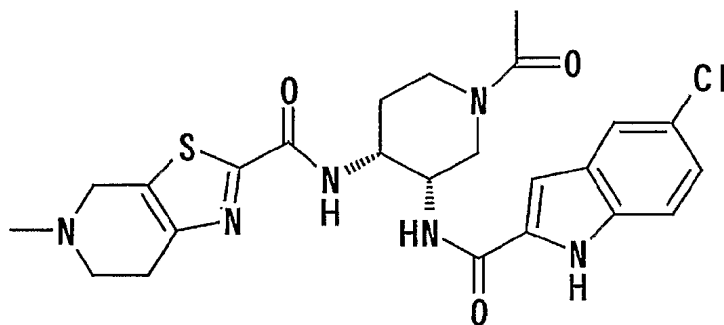
実施例 118 で得た化合物と無水酢酸から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：215-225℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.65-1.85 (1H, m), 1.88, 2.06 (total 3H, each s), 1.90-2.10 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00-3.30 (2H, m), 3.30-3.55 (2H, m), 3.60-3.90 (3H, m), 3.98-4.50 (4H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.23-8.53 (2H, m), 11.20-11.55 (1H, m), 11.85 (1H, br. d,  $J=5.4\text{ Hz}$ )。

MS (ESI)  $m/z$ : 515 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 124] N-( (3R\*, 4S\*) -1-アセチル-3-{ [(5-クロロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



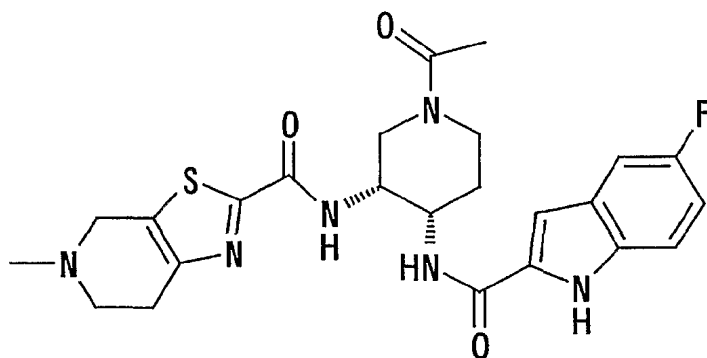
実施例 120 で得た化合物と無水酢酸から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：225－250℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.65－1.80 (1H, m), 1.81, 2.05 (total 3H, each s), 2.00－2.20 (1H, m), 2.70－2.85 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.00－3.20 (2H, m), 3.20－3.50 (2H, m), 3.64 (1H, br. s), 3.78－4.30 (2H, m), 4.30－4.50 (3H, m), 4.55－4.75 (1H, m), 7.05－7.23 (2H, m), 7.38－7.48 (1H, m), 7.70－7.80 (1H, m), 7.79, 8.12 (total 1H, each d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.73, 8.83 (total 1H, each d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 11.20－11.50 (1H, m), 11.89, 11.92 (total 1H, each s).

MS (FAB)  $m/z$ : 515 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 125] N－((3R\*, 4S\*)－1－アセチル－4－{[(5－フルオロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－3－イル)－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



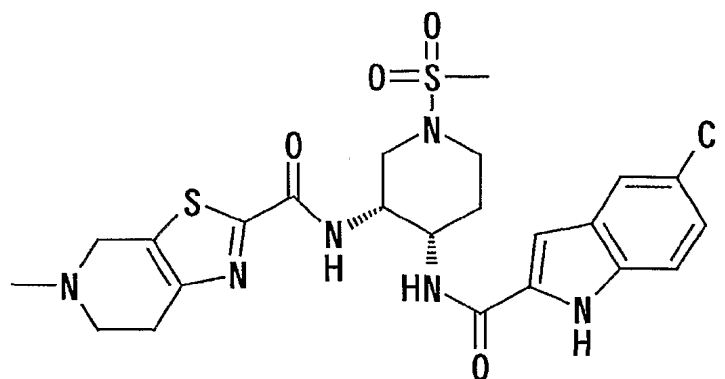
実施例 1 2 2 で得た化合物と無水酢酸から、実施例 1 0 0 と同様にして標題化合物を得た。

融点：2 0 2℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 6 7 – 1. 8 5 (1H, m), 1. 8 7 (1. 5H, s), 1. 8 7 – 2. 1 0 (1H, m), 2. 0 6 (1. 5H, s), 2. 8 8 – 2. 9 6 (3H, b r. s), 3. 0 5 – 3. 3 0 (2H, m), 3. 3 2 – 3. 8 3 (5H, b r), 3. 9 7 – 4. 3 3 (2H, m), 4. 3 5 – 4. 5 0 (2H, b r), 4. 6 7 – 4. 7 8 (1H, b r), 7. 0 1 – 7. 1 4 (2H, m), 7. 3 8 – 7. 4 4 (2H, m), 8. 2 5 – 8. 5 0 (2H, m), 10. 8 5 – 11. 1 5 (1H, b r), 11. 7 2 – 11. 8 0 (1H, b r)。

MS (FAB)  $m/z$  : 4 9 9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 1 2 6] N – [ (3 R\*, 4 S\*) – 4 – { [ (5 – クロロインドール – 2 – イル) カルボニル] アミノ } – 1 – (メチルスルホニル) ピペリジン – 3 – イル] – 5 – メチル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロチアゾロ [5, 4 – c] ピリジン – 2 – カルボキサミド 塩酸塩



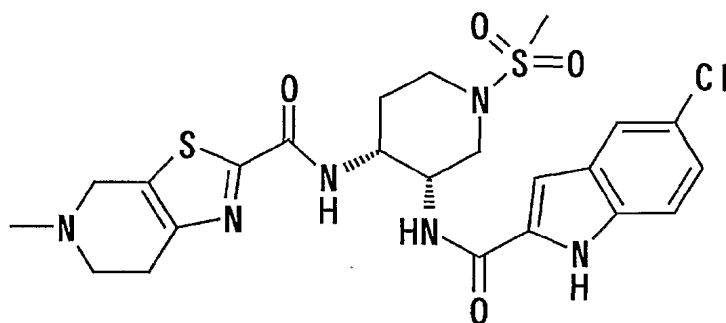
実施例 118 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：225－230℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.80－1.90 (1H, m), 2.05－2.15 (1H, m), 2.30－2.80 (5H, m), 2.85－3.80 (9H, m), 4.20－4.90 (4H, m), 7.08 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=8.7, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, s), 8.02－8.20 (1H, m), 8.40－8.50 (1H, m), 11.00－11.60 (1H, m), 11.87 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 551 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

〔実施例 127〕 N－〔(3R\*, 4S\*)－3－{〔(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル〕アミノ}－1－(メチルスルホニル)ピペリジン－4－イル〕－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ〔5, 4－c〕ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



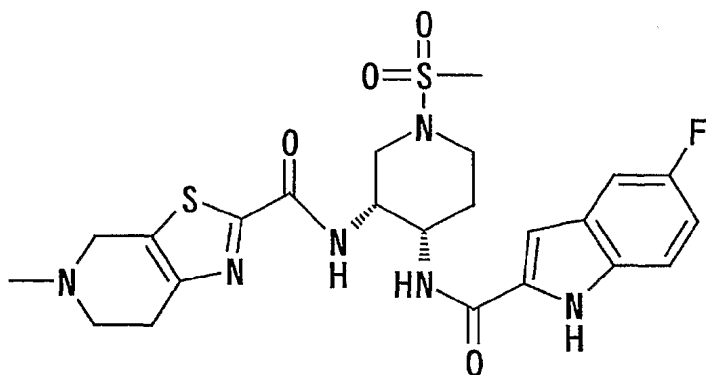
実施例 120 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：228－245℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.75－1.85 (1H, m), 2.25－2.40 (1H, m), 2.40－2.60 (2H, m), 2.76 (3H, br. s), 2.90 (3H, s), 2.93－3.05 (3H, m), 3.12 (1H, d,  $J=10.6\text{ Hz}$ ), 3.55－3.80 (2H, m), 4.25－4.40 (4H, m), 7.17 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 10.90－11.20 (1H, br. s), 11.89 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 551 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 128] N－[(3R\*, 4S\*)－4－{[(5－フルオロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－(メチルスルホニル)ピペラジン－3－イル]－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



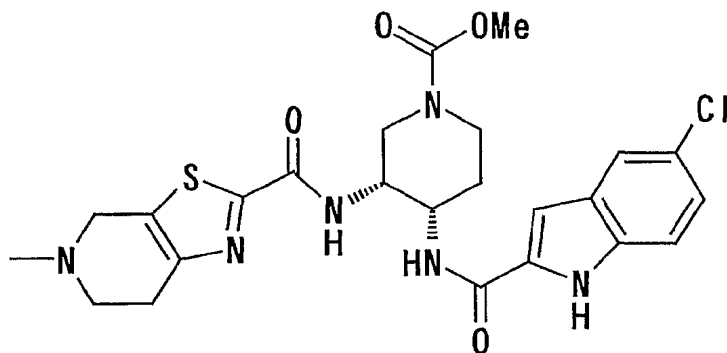
実施例 122 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：216–250℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.80–1.90 (1H, m), 2.01–2.12 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.00–3.80 (8H, m), 4.28–4.53 (3H, m), 4.60–4.80 (1H, br), 7.01–7.12 (2H, m), 7.37–7.44 (2H, m), 8.00–8.18 (1H, br), 8.39–8.50 (1H, br), 11.00–11.60 (1H, br), 11.72–11.80 (1H, br)。

MS (FAB)  $m/z$  : 535 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

〔実施例 129〕 (3R\*, 4S\*) – 4 – { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } – 3 – { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 メチル エステル 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物とクロロギ酸メチルから、実施例 100 と同様に  
して標題化合物を得た。

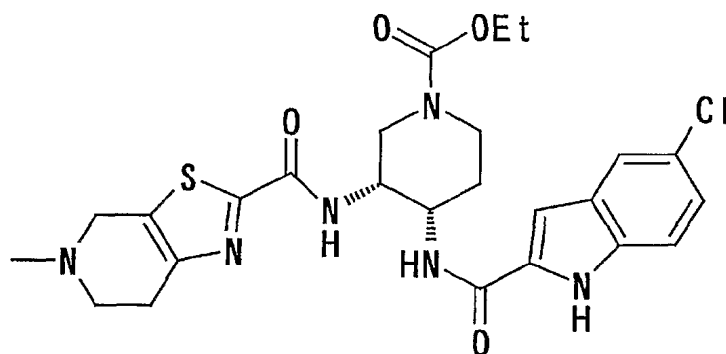
融点：248－253℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.65－1.78 (1H, m), 1.88－2.03 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00－3.80 (9H, m), 3.80－3.90 (1H, m), 3.95－4.08 (1H, m), 4.20－4.70 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, br. s), 8.41 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.29 (1H, br. s), 11.85 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 531 ( $M+H^+$ )。

〔実施例 130〕 (3R\*, 4S\*)－4－{ [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ }－3－{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 エチル エステル 塩酸塩





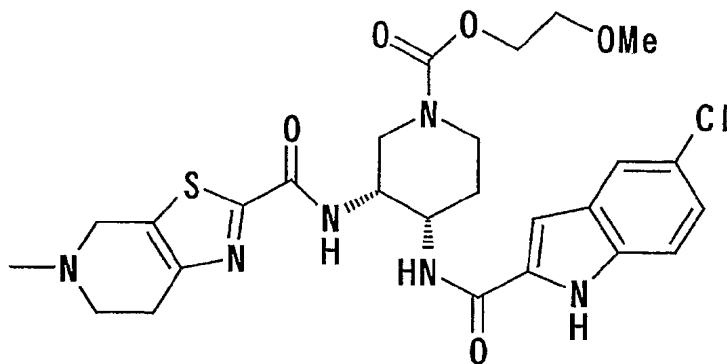
実施例 118 で得た化合物とクロロギ酸エチルから、実施例 100 と同様に  
して標題化合物を得た。

融点：215－225℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.85－1.30 (3H, m), 1.65－1.78 (1H, m), 1.90－2.03 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.10－3.40 (4H, m), 3.48 (1H, br. s), 3.65 (1H, br. s), 3.75－4.15 (4H, m), 4.25 (1H, br. s), 4.32－4.50 (2H, m), 4.66 (1H, br. s), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, br. s), 8.45 (1H, br. d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 11.50 (1H, br. s), 11.86 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 545 ( $M+H^+$ )。

〔実施例 131〕 (3R\*, 4S\*)－4－{ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ }－3－{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 2-メトキシエチル エステル 塩酸塩



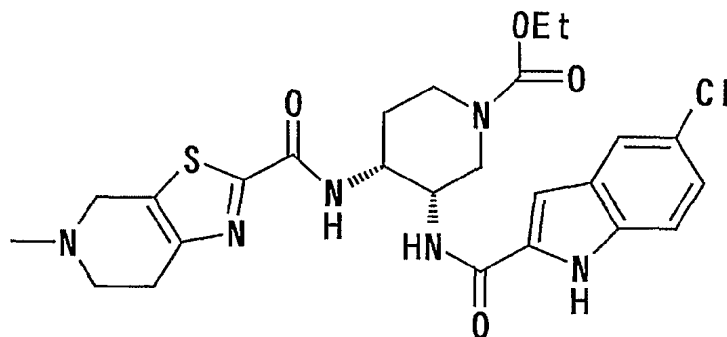
実施例 118 で得た化合物とクロロギ酸 2-メトキシエチル エステルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：224–226℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.68–1.78 (1H, m), 1.90–2.03 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.00–3.75 (11H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 3.95–4.18 (3H, m), 4.20–4.70 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, br. s), 8.42 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.30 (1H, br. s), 11.86 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 575 ( $M+H^+$ )。

[実施例 132] (3R\*, 4S\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 エチル エステル 塩酸塩



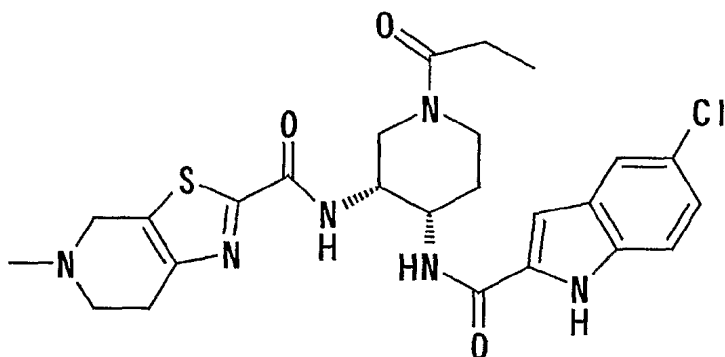
実施例 120 で得た化合物とクロロギ酸エチルから、実施例 100 と同様に  
して標題化合物を得た。

融点：213–225℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.75–1.30 (3H, m), 1.60–1.72 (1H, m), 2.12–2.25 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.95–3.20 (4H, m), 3.40–3.88 (4H, m), 3.90–4.10 (2H, m), 4.10–4.30 (2H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 4.40–4.80 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.79 (1H, s), 11.37 (1H, s), 11.88 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$ : 545 ( $M+H^+$ )。

〔実施例 133〕 N-((3R\*, 4S\*)-4-{{[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ}-1-プロピオニルピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



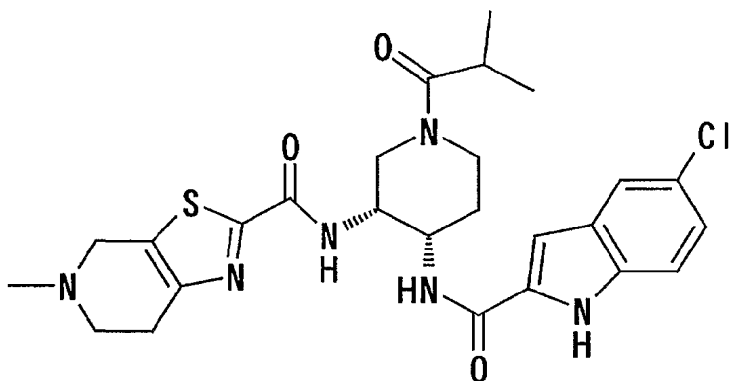
実施例 118 で得た化合物と塩化プロピオニルから、実施例 100 と同様に  
して標題化合物を得た。

融点：214–228℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.88–1.10 (3H, m), 1.70–2.05 (2H, m), 2.06–2.60 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.14 (2H, br. s), 3.20–3.90 (5H, m), 3.95–4.80 (5H, m), 7.09 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.20–8.50 (2H, m), 11.00–11.40 (1H, m), 11.86 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 529 ( $M+H^+$ )。

[実施例 134] N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-イソブチリルピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



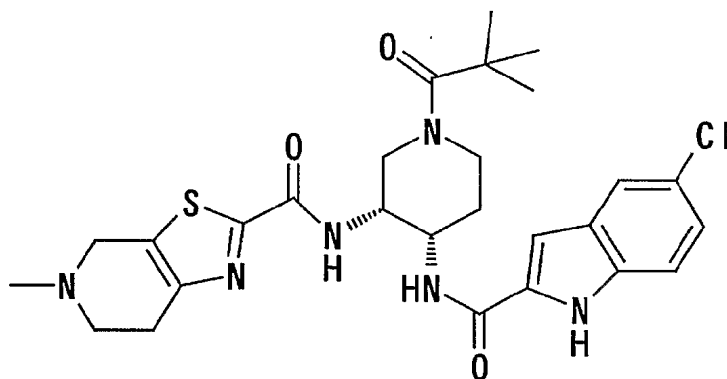
実施例 118 で得た化合物と塩化イソブチリルから、実施例 100 と同様にし  
て標題化合物を得た。

融点：266－272℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.80－1.15 (6H, m), 1.70  
－2.05 (2H, m), 2.65－2.80 (1H, m), 2.90 (3H,  
s), 2.90－4.80 (12H, m), 7.09 (1H, d,  $J=11.0$   
Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.41 (1H,  
d,  $J=8.8$  Hz), 7.71 (1H, s), 8.00－8.30 (1H, m),  
8.30－8.50 (1H, m), 10.95－11.50 (1H, m),  
11.86 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 543 ( $M+H^+$ )。

[実施例 135] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-  
2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)ピペ  
リジン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,  
4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



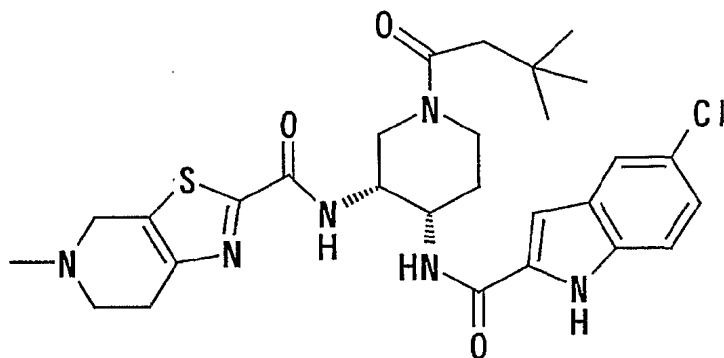
実施例 118 で得た化合物と塩化ピバロイルから、実施例 100 と同様にして  
標題化合物を得た。

融点：250－255℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.20 (9H, s), 1.70－1.81 (1H, m), 1.90－2.00 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.10 (2H, br. s), 3.20－3.70 (4H, m), 3.95－4.08 (1H, m), 4.10－4.20 (1H, m), 4.25－4.35 (1H, m), 4.35－4.80 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, br. s), 8.38 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.31 (1H, br. s), 11.84 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 557 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 136] N－[(3R\*, 4S\*)－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－(3,3－ジメチルブタノイル)ピペリジン－3－イル]－5－メチル－4,5,6,7－テトラヒドロチアゾロ[5,4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



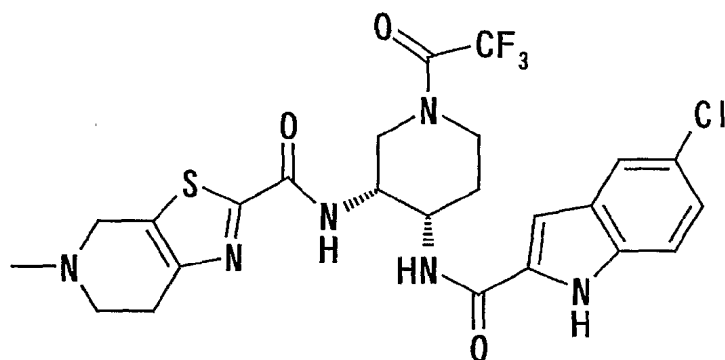
実施例 118 で得た化合物と塩化 *tert*-ブチルアセチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：260–265℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.91, 1.04 (total 9H, each s), 1.68–1.82 (1H, m), 1.93–2.40 (3H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.20–4.80 (10H, m), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.7$ , 1.2 Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.93–8.18 (1H, m), 8.38–8.45 (1H, m), 10.95–11.30 (1H, m), 11.80–11.90 (1H, m)。

MS (ESI)  $m/z$ : 571 ( $M+H^+$ )。

[実施例 137] N-[(3*R*\*, 4*S*\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物と無水トリフルオロ酢酸から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

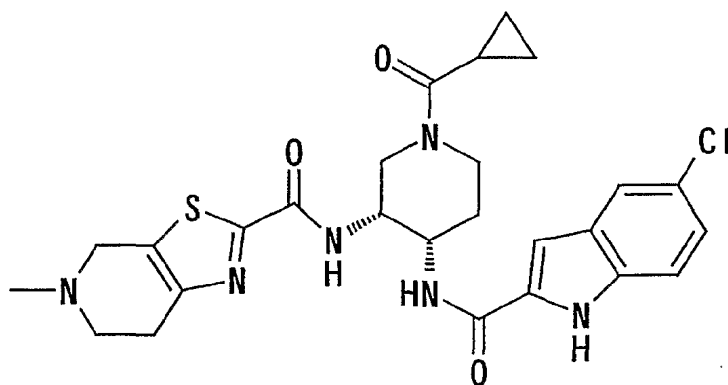
融点：262–267℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.82–1.98 (1H, m), 2.05–2.21 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.05–3.20 (2H, m), 3.40–3.75 (4H, m), 3.85–3.95 (1H, m), 4.00–4.07 (1H, m), 4.20–4.70 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.6, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.47 (1H, dd,  $J=2.4, 7.9\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, br), 11.08 (1H, br. s), 11.87 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 569 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

〔実施例 138〕 N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩





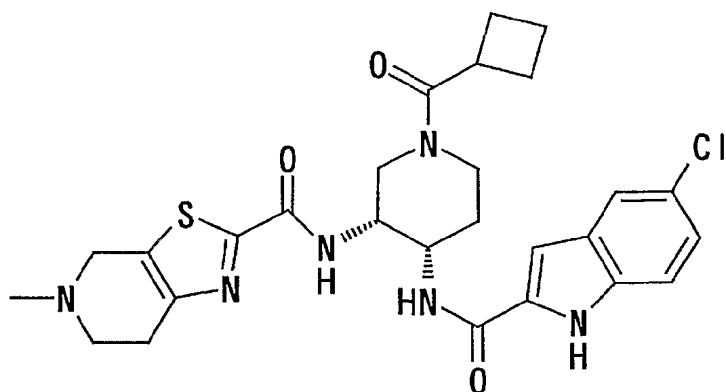
実施例 118 で得た化合物と塩化シクロプロパンカルボニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：280－286℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.25－0.80 (4H, m), 1.65－2.15 (4H, m), 2.91 (3H, s), 2.90－3.20 (3H, m), 3.35－3.70 (2H, m), 4.00－4.80 (6H, m), 7.06 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.18 (1H, br. s), 8.40, 8.48 (total 1H, each br. s), 11.11 (1H, br. s), 11.85 (1H, s)。

$\text{MS (ESI)} m/z$ : 542 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 139] N－[(3R\*, 4S\*)－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－(シクロブチルカルボニル)ピペリジン－3－イル]－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



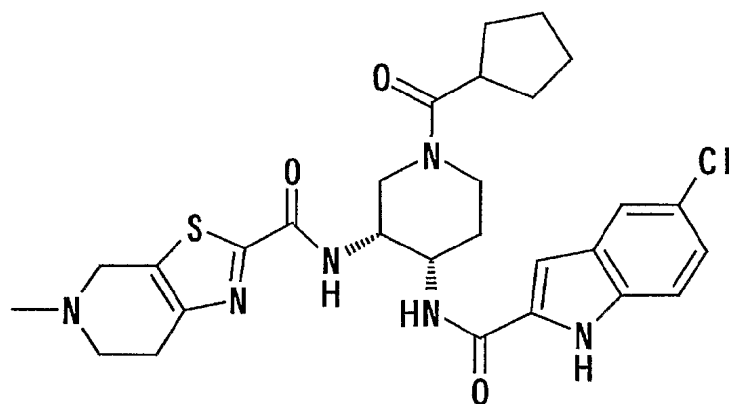
実施例 118 で得た化合物と塩化シクロブタンカルボニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：271－275℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.60－2.30 (8H, m), 2.89 (3H, s), 3.12 (2H, br. s), 3.20－3.75 (6H, m), 3.75－3.90 (1H, m), 4.05－4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=9.0, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, br. s), 8.39 (1H, br), 11.19 (1H, br. s), 11.84 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 555 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 140] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(シクロペンチルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

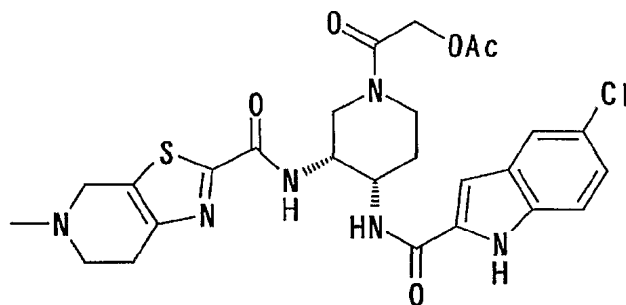


実施例 118 で得た化合物と塩化シクロペンタンカルボニルから、実施例 10 と同様にして標題化合物を得た。

融点：254－260℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.30－2.10 (10H, m), 2.90 (3H, s), 3.00－3.20 (2H, m), 3.20－3.75 (5H, m), 3.80－4.80 (6H, m), 7.09 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 7.95－8.30 (1H, m), 8.35－8.50 (1H, m), 11.23 (1H, br. s), 11.85 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$  : 569 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 141] 酢酸 2－((3R\*, 4S\*)－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－{[(5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－2－オキシエチル エステル

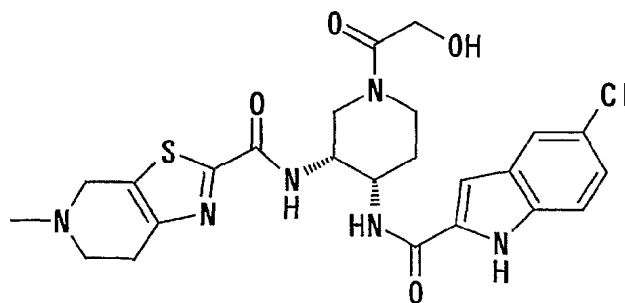


実施例 118 で得た化合物と塩化アセトキシアセチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.70–2.00 (1H, m), 2.05–2.48 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.70–3.05 (4H, m), 3.05–4.10 (5H, m); 4.20–4.48 (1H, m), 4.50–5.10 (4H, m), 6.87 (1H, br. s), 7.10–7.82 (4H, m), 7.32 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, br. s), 9.34, 9.45 (total 1H, each br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 573 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 142] N-( (3R\*, 4S\*) -4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -1-グリコロイルピペリジン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



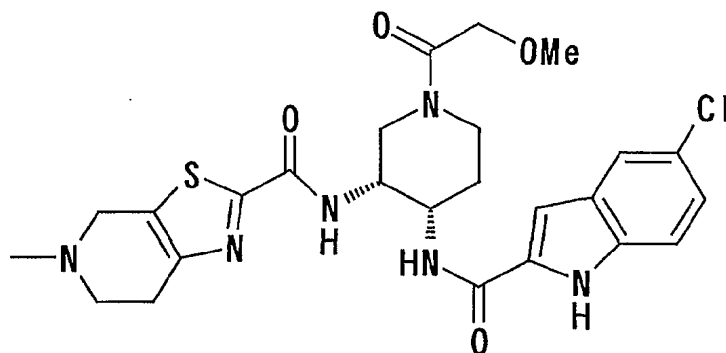
実施例 141 で得た化合物 (301.8 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml)

1) に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0. 5 3 m l) を加え室温にて 1 8 時間撹拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 2 0 : 1 ~ 1 0 : 1) にて精製し、溶媒を減圧下留去した。この精製物をエタノール (3 m l) 及び塩化メチレン (2 m l) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0. 4 0 m l) を加え 3 0 分撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエーテルで固化し、標題化合物 (1 9 5 m g) を得た。

融点 : 2 1 6 - 2 3 0 °C (分解) .

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 7 0 - 1. 8 0 (1 H, m) , 1. 8 8 - 2. 1 0 (2 H, m) , 2. 6 8 (3 H, s) ; 3. 1 8 (2 H, s) , 3. 0 8 - 3. 7 0 (5 H, m) , 3. 8 0 - 3. 9 5 (1 H, m) , 4. 0 0 - 4. 2 5 (3 H, m) , 4. 2 5 - 4. 5 0 (2 H, m) , 4. 5 0 - 4. 6 5 (1 H, m) , 7. 0 9 (1 H, d, J = 1 1. 0 H z) , 7. 1 7 (1 H, d d, J = 8. 8, 2. 0 H z) , 7. 4 2 (1 H, d, J = 8. 8 H z) , 7. 7 1 (1 H, s) , 8. 3 3 (1 H, b r. s) , 8. 3 5 - 8. 5 0 (1 H, m) , 1 0. 8 0 - 1 1. 3 0 (1 H, b r. s) , 1 1. 8 4 (1 H, b r. s) .

[実施例 1 4 3] N - [ (3 R\*, 4 S\*) - 4 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 1 - (2 - メトキシアセチル) ピペリジン - 3 - イル] - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩



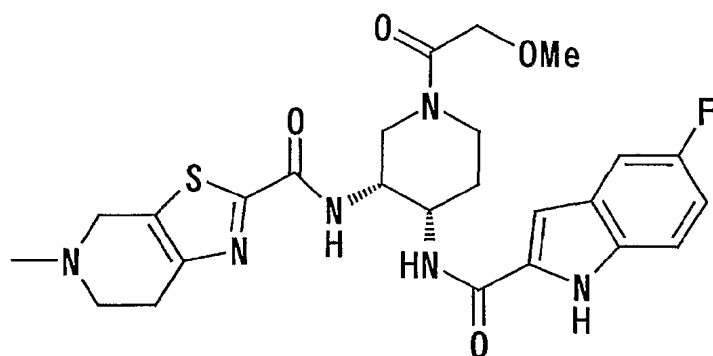
実施例 118 で得た化合物から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：214–228℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.70–1.80 (1H, m), 1.85–2.05 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.22–3.82 (7H, m), 3.88–4.80 (5H, m), 7.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, br. s), 8.40–8.50 (1H, m), 11.34 (1H, br. s), 11.86 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 545 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[実施例 144] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



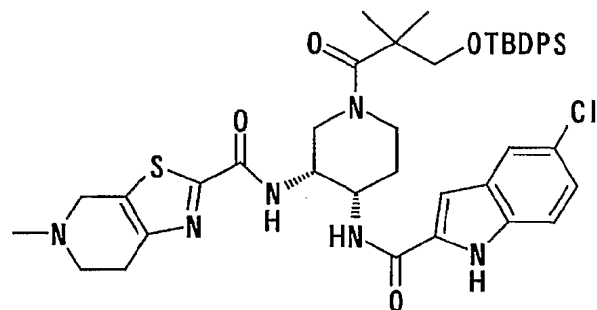
実施例 1 2 2 で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、実施例 1 0 0 と同様にして標題化合物を得た。

融点：190－208℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.70－1.83 (1H, br), 1.85－2.10 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00－3.55 (10H, m), 3.62－3.85 (1H, m), 3.90－4.50 (6H, m), 4.63－4.78 (1H, br), 7.04 (1H, td,  $J=9.4, 2.4\text{Hz}$ ), 7.07－7.13 (1H, br), 7.37－7.44 (1H, m), 8.16－8.49 (2H, m), 11.30－11.70 (1H, br), 11.72－11.80 (1H, br)。

MS (FAB)  $m/z$  : 529 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 1 4 5] N－((3R\*, 4S\*)－1－(3－{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}－2, 2-ジメチルプロパノイル)－4－{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)－5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



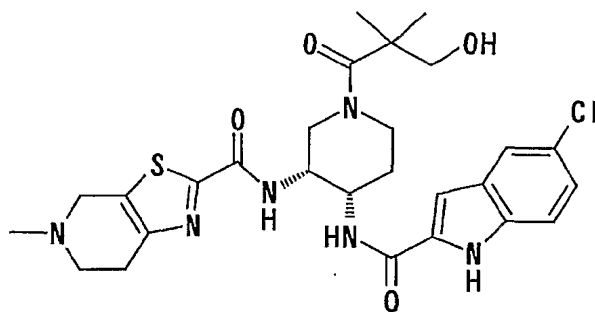
参考例 158 で得た化合物 (261 mg) のクロロホルム (10 ml) 溶液に塩化チオニル (3.0 ml)、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、60℃で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた黄色油状物と実施例 118 で得た化合物 (200 mg) から、実施例 100 と同様にして標題化合物 (241 mg) を得た。

融点. : 153℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07 (9H, s), 1.39 (6H, d,  $J = 3.9\text{ Hz}$ ), 1.57 (1H, br. s), 2.26 (1H, d,  $J = 10.7\text{ Hz}$ ), 2.57 (3H, s), 2.86 (4H, s), 2.97–3.01 (2H, m), 3.78 (4H, s), 4.20 (1H, br. s), 4.33 (1H, d,  $J = 13\text{ Hz}$ ), 4.42 (1H, br. s), 4.67 (1H, d,  $J = 13\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, s), 7.20–7.23 (1H, m), 7.32–7.46 (7H, m), 7.64–7.65 (6H, m), 7.86 (1H, d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 9.10 (1H, s).

[実施例 146] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド





実施例 145 で得た化合物 (241 mg) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に氷冷下、テトラブチルアンモニウムフルオライド (1 モルテトラヒドロフラン溶液、0.594 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣を塩化メチレンに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=9：1) にて精製し、標題化合物 (116 mg) を得た。

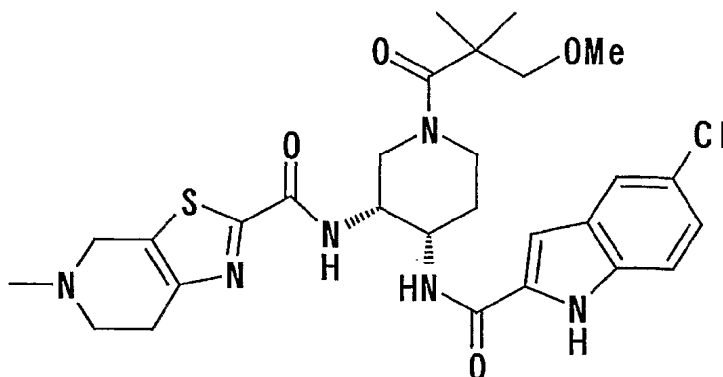
融点：220℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.17 (6H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 1.79 (1H, br. s), 1.91–1.97 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.87 (4H, s), 3.35–3.50 (4H, m), 3.81 (1H, br. s), 3.97 (1H, m), 4.10–4.15 (1H, m), 4.32 (1H, br. s), 4.42 (1H, br. s), 4.52 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, s), 7.16–7.19 (1H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 11.8 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 573 ( $M+H^+$ )。

[実施例 147] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロ

パノイル) ピペリジン-3-イル] -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 118 で得た化合物と参考例 160 で得た化合物から、実施例 145 と同様にして標題化合物を得た。

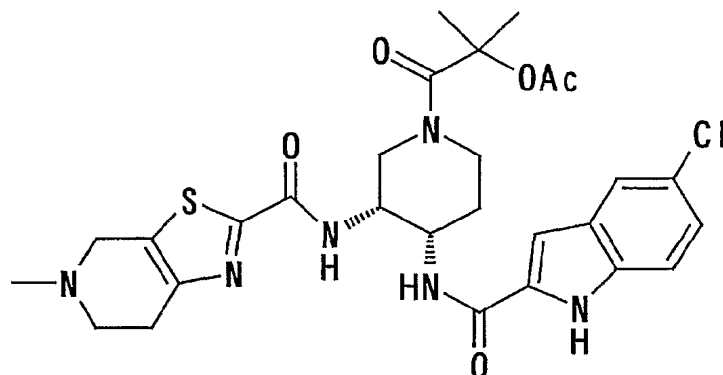
融点：240℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.34 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.65–1.77 (1H, m), 2.33–2.37 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.82–3.29 (6H, m), 3.34 (3H, s), 3.41 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 3.56 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 3.76 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.26 (1H, m), 4.44–4.53 (2H, m), 4.82 (1H, d,  $J=13.7\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.20–7.23 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 587 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 148] 酢酸 2-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ア

ミノ} ピペリジン-1-イル) - 1, 1-ジメチル-2-オキソエチル エステル



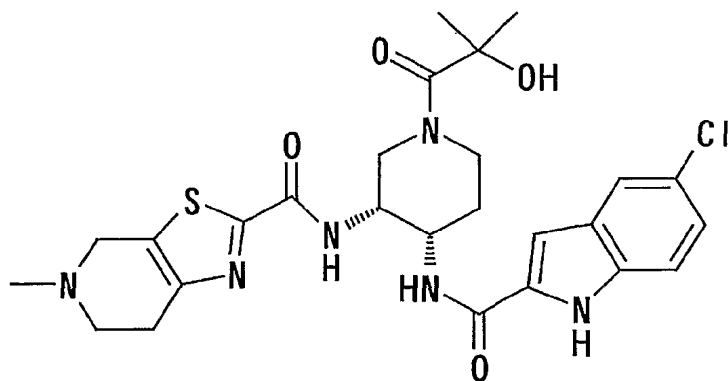
実施例 118 で得た化合物と 2-アセトキシイソブチリルクロライドから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：190℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.56–1.67 (8H, m), 2.08 (3H, s), 2.35 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 2.52 (3H, s), 2.82–2.84 (2H, m), 2.90–2.96 (2H, m), 3.14 (1H, br. s), 3.75 (2H, s), 4.25 (1H, br. s), 4.40–4.47 (1H, m), 4.54 (1H, br. s), 4.80 (1H, br. s), 6.86 (1H, s), 7.20–7.33 (3H, m), 7.64 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.11 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 601 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 149] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 148 で得た化合物 (190 mg) のメタノール (50 ml) 溶液にナトリウムメトキシド (76.8 mg) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=9：1) にて精製し、標題化合物 (130 mg) を得た。

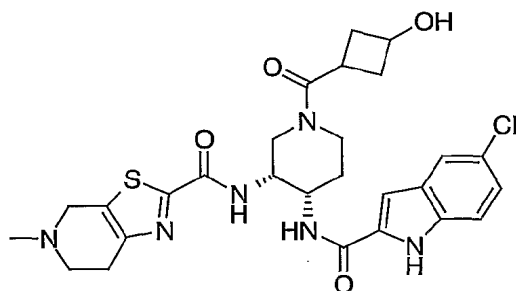
融点：190℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.53 (3H, s), 1.56–1.78 (5H, m), 2.34 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 2.53 (3H, s), 2.83–2.86 (2H, m), 2.91–2.93 (2H, m), 3.30 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 3.75 (2H, s), 4.28 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.43 (1H, s), 4.65 (1H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 4.95 (1H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.20–7.23 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 9.14 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 559 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 150] N- { (3R\*, 4S\*) -4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -1- [ (3-ヒドロキシシクロブチル) カルボニル] ピペリジン-3-イル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチ

アゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



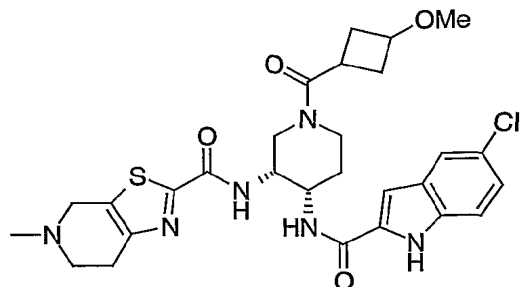
参考例 152 で得た化合物 (117 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml)、塩化メチレン (3.0 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) 混合溶液に、実施例 118 で得た化合物 (306 mg)、N-メチルモルホリン (200  $\mu$ l)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール 1 水和物 (87 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (197 mg) を加え室温で 3 日間撹拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え二層とした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=10:1) にて精製し、標題化合物の遊離塩基 (207 mg) を得た。この遊離塩基を 1 規定塩酸エタノール溶液で処理し標題化合物を得た。

融点: 200°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.78–2.10 (4H, m), 2.24–2.68 (3H, m), 2.75–5.20 (14H, m), 2.91 (3H, s), 7.08 (0.5H, s), 7.09 (0.5H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.05–8.28 (1H, br), 8.38 (0.5H, br. d,  $J=7.3$  Hz), 8.43 (0.5H, br. d,  $J=8.3$  Hz), 10.80–11.25 (1H, br), 11.84 (1H, br. s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 571 ( $M+H^+$ ) .

[実施例 151] N- { (3R\*, 4S\*) - 4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 1- [ (メトキシシクロブチル) カルボニル] ピペリジン-3-イル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



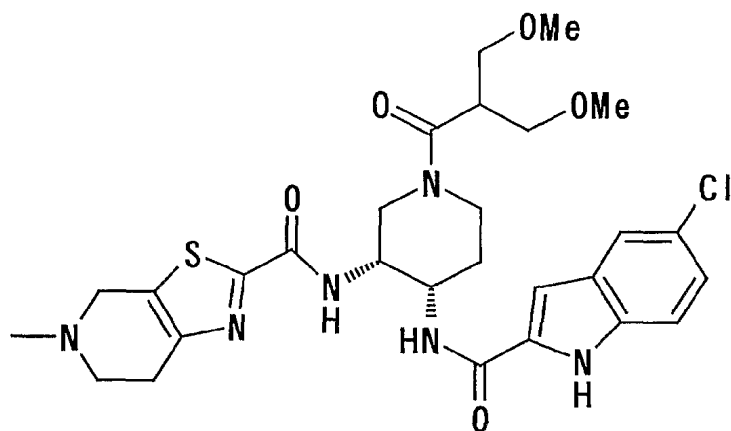
実施例 118 で得た化合物および参考例 154 で得た化合物から、実施例 150 と同様にして、標題化合物を得た。

融点 : 191°C (分解) .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.69–2.23 (4H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.71–2.84 (0.5H, m), 2.89–3.93 (9.5H, m), 2.91 (3H, s), 3.01 (1H, s), 3.14 (2H, s), 4.05–4.80 (5H, m), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.00–8.30 (1H, br), 8.36–8.53 (1H, m), 11.25–11.75 (1H, br), 11.85 (1H, br. s) .

MS (ESI)  $m/z$  : 585 ( $M+H^+$ ) .

[実施例 152] N- { (3R\*, 4S\*) - 4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 1- [3-メトキシ-2- (メトキシメチル) プロパノイル] ピペリジン-3-イル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



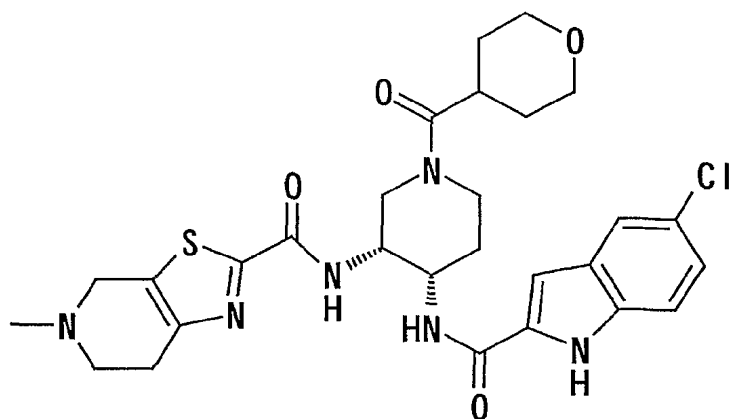
参考例 155 で得た化合物を加水分解して得られたカルボン酸と実施例 118 で得た化合物を実施例 150 と同様に縮合して標題化合物を得た。

融点：178–184℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.69–1.82 (1H, m), 1.84–2.04 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.75 (17H, m), 3.95–4.55 (5H, m), 4.60–4.80 (1H, m), 7.10 (1H, br. s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (0.5H, br. s), 7.71 (1H, br. s), 8.18–8.28 (1H, br), 8.35–8.50 (1H, br), 11.83 (1H, br. s)。

MS (ESI)  $m/z$ : 603 ( $M+H^+$ )。

[実施例 153] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物と参考例 156 で得た化合物から、実施例 150 と同様にして標題化合物を得た。

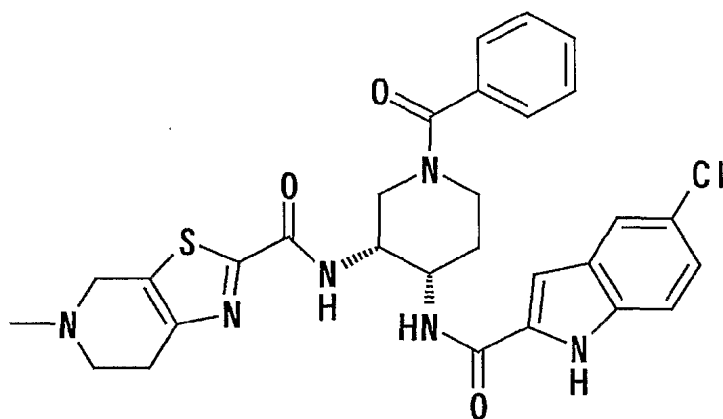
融点：225－248℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.55－1.68 (4H, m), 1.70－1.85 (1H, m), 1.85－2.05 (1H, m), 2.60－2.95 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.95－3.20 (3H, m), 3.20－4.00 (9H, m), 4.00－4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.00－8.30 (1H, m), 8.35－8.50 (1H, m), 11.16 (1H, br. s), 11.85 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 585 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 154] N-((3R\*, 4S\*)-1-ベンゾイル-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩





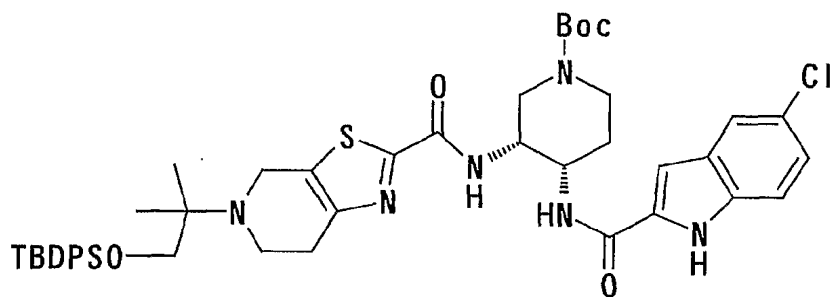
実施例 118 で得た化合物とベンゾイルクロライドから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：215–225℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.75–1.90 (1H, m), 1.90–2.20 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.10–4.00 (8H, m), 4.05–4.80 (4H, m), 7.00–7.60 (5H, m), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, br. s), 8.46 (1H, br. s), 11.39 (1H, br. s), 11.86 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 577 ( $M+H^+$ )。

[実施例 155] (3R\*, 4S\*)-3-({[5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

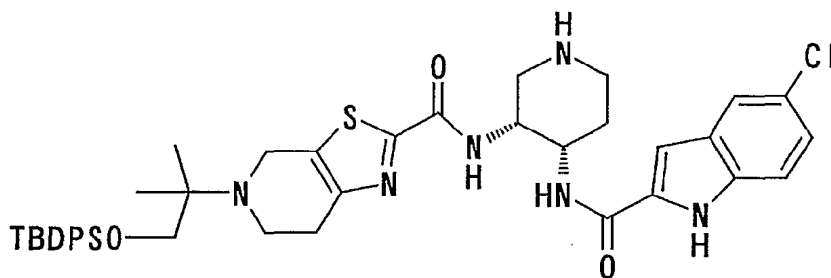


参考例 207 で得た化合物と参考例 42 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.00 (9H, s), 1.12 (6H, s), 1.15–1.50 (9H, m), 1.63–1.75 (1H, m), 1.82–2.00 (1H, m), 2.60–2.80 (3H, m), 2.83–2.95 (2H, m), 3.12–3.30 (1H, m), 3.30 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.85–4.10 (2H, m), 4.19 (1H, br. s), 4.37 (1H, br. s), 7.04 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30–7.50 (7H, m), 7.50–7.65 (4H, m), 7.70 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, br. s), 11.82 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 869 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 156] 5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩

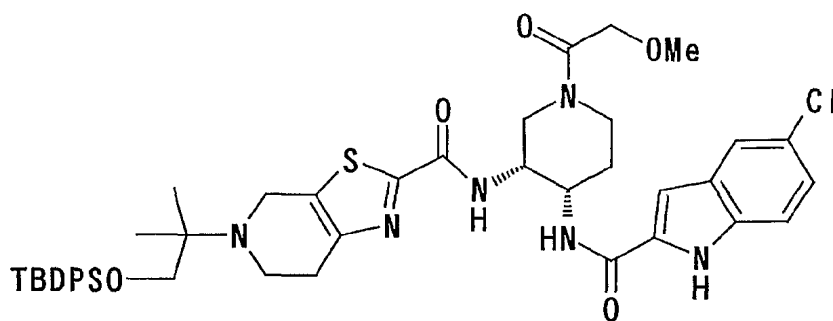


実施例 155 で得た化合物を実施例 95 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.04 (9H, s), 1.43, 1.48 (total 6H, each s), 1.85–2.00 (1H, m), 2.05–2.20 (1H, m), 2.95–3.20 (2H, m), 3.25–3.60 (6H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 4.60–4.85 (3H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.35–7.55 (7H, m), 7.55–7.75 (5H, m), 8.52 (1H, dd,  $J=14.4, 7.8\text{ Hz}$ ), 8.93 (1H, br), 9.20–9.40 (2H, m), 11.30–11.50 (1H, m), 11.87, 11.92 (total 1H, each s).

MS (ESI)  $m/z$ : 769 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 157] 5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

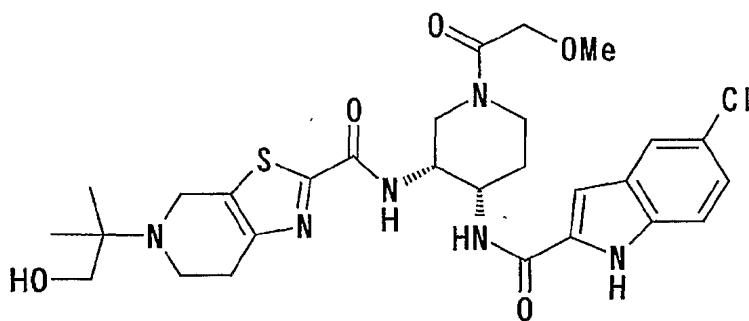


実施例 156 で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07 (9H, s), 1.20 (6H, s), 1.60–1.85 (1H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.36 (2H, s), 2.70–3.20 (4H, m), 3.20–3.55 (4H, m), 3.55–3.70 (2H, m), 3.95–4.10 (3H, m), 4.10–4.90 (4H, m), 6.90 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.15–7.30 (2H, m), 7.30–7.50 (6H, m), 7.60–7.70 (5H, m), 8.15–8.22 (1H, m), 8.46 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 9.28 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 842 ( $M+H^+$ ).

[実施例 158] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



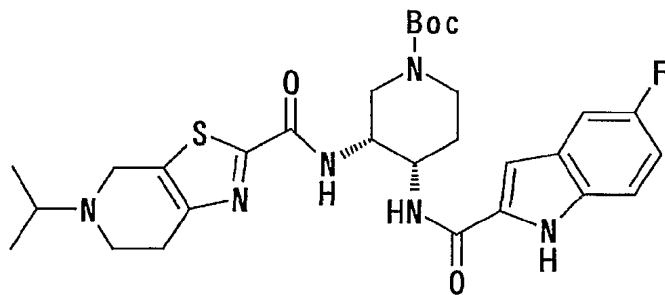
実施例 1 5 7 で得た化合物から、実施例 1 4 6 と同様にして標題化合物を得た。

融点：221－232℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.32 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.70－1.85 (1H, m), 1.85－2.10 (1H, m), 2.60－3.35 (8H, m), 3.40－3.82 (3H, m), 3.85－4.05 (3H, m), 4.05－4.35 (2H, m), 4.50－4.60 (1H, m), 4.55－4.80 (2H, m), 5.75－5.85 (1H, m), 7.08 (1H, br. s), 7.17 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.20－8.35 (1H, m), 8.40－8.55 (1H, m), 10.00－10.35 (1H, m), 11.87 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 603 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

〔実施例 1 5 9〕 (3R\*, 4S\*)－4－{ [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ }－3－{ [(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

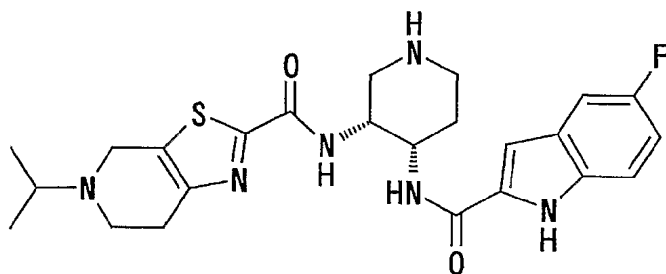


参考例 209 で得た化合物と参考例 148 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.16 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.53 (9H, s), 1.65–1.80 (1H, m), 2.23–2.32 (1H, m), 2.80–3.10 (6H, m), 3.10–3.25 (1H, m), 3.80–3.90 (2H, m), 4.00–4.50 (4H, m), 6.91 (1H, s), 6.95–7.05 (1H, m), 7.25–7.40 (2H, m), 7.74 (1H, br. s), 8.21 (1H, br. s), 9.30 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 585 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 160] N-((3R\*, 4S\*)-4-{{[ (5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-3-イル}-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩

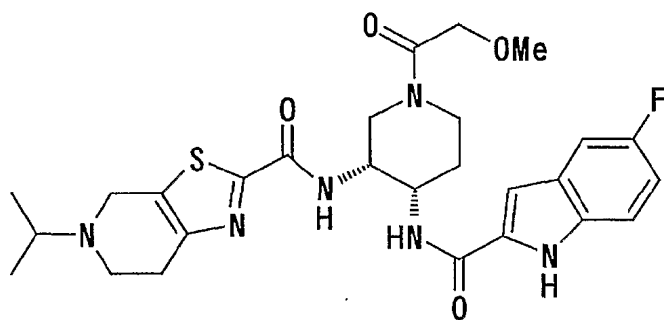


実施例 159 で得た化合物を実施例 95 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.28–1.40 (6H, m), 1.85–2.00 (1H, m), 2.05–2.20 (1H, m), 2.40–2.60 (1H, m), 2.95–3.90 (8H, m), 4.40–4.55 (2H, m), 4.60–4.75 (2H, m), 7.00–7.20 (2H, m), 7.30–7.50 (2H, m), 8.45–8.60 (1H, m), 8.85–9.05 (1H, m), 9.05–9.50 (2H, m), 11.60–11.90 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 485 ( $M+H^+$ ).

[実施例 161] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 160 で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

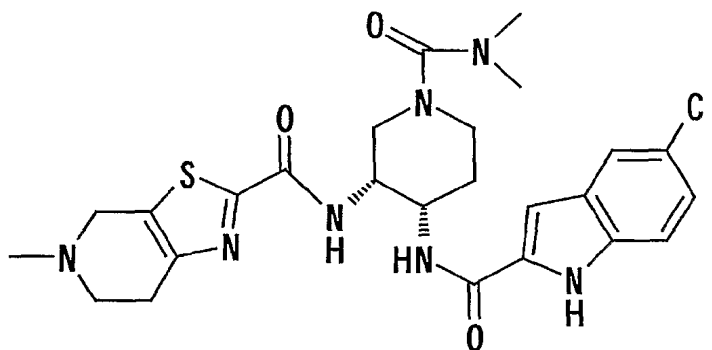
融点: 214–228°C (分解).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.25–1.40 (6H, m), 1.68–1.82 (1H, m), 1.85–2.10 (1H, m), 2.90–3.60 (8H, m), 3.60–3.85 (2H, m), 3.85–4.40 (5H, m), 4.40–4.55 (2H, m), 4.60–4.75 (1H, m), 7.

0.0 – 7.15 (2H, m), 7.35 – 7.50 (2H, m), 8.15 – 8.50 (2H, m), 10.80 – 11.30 (1H, m), 11.73 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 557 ( $M+H^+$ ).

[実施例162] N-{(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ピペリジン-3-イル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例118で得た化合物と塩化N,N-ジメチルカルバモイルから、実施例100と同様にして標題化合物を得た。

融点: 267 – 270°C (分解)。

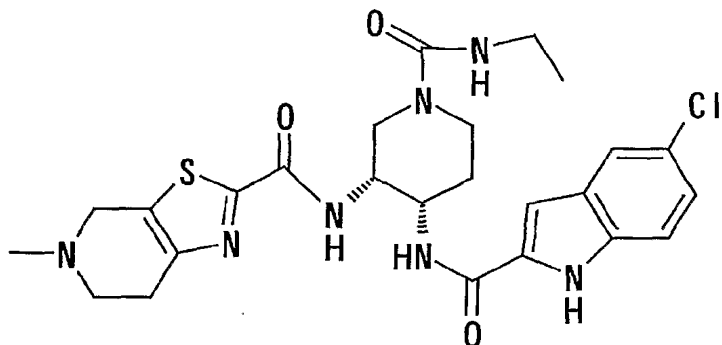
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.65 – 1.78 (1H, m), 1.97 – 2.10 (1H, m), 2.70 (6H, s), 2.90 (3H, s), 2.95 – 3.80 (8H, m), 4.25 – 4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.8$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.70 (1H, s), 8.31 (1H, br. s), 8.40 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 11.15 – 11.60 (1H, m), 11.82 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$ : 544 ( $M+H^+$ )。

[実施例163] N-{(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-



2-イル)カルボニル]アミノ}-1-[(エチルアミノ)カルボニル]ピペリジン-3-イル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



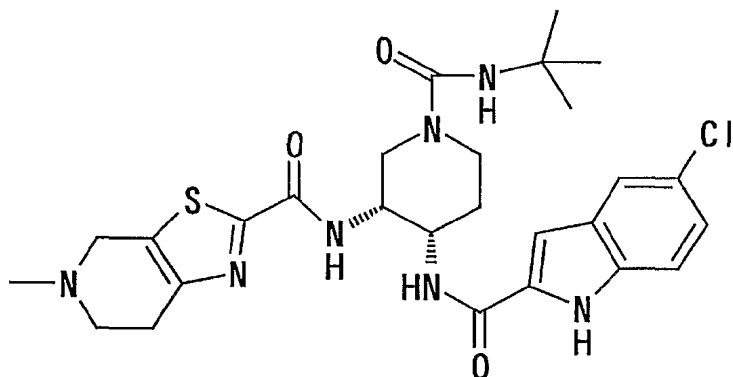
実施例 118 で得た化合物とイソシアン酸 エチル エステルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：221-235℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.60-1.70 (1H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.95-3.40 (6H, m), 3.40-4.00 (4H, m), 4.25-4.80 (4H, m), 6.60-6.80 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, br. s), 8.35 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 11.20-11.70 (1H, m), 11.82 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$ : 544 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 164] N-((3R\*, 4S\*)-1-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



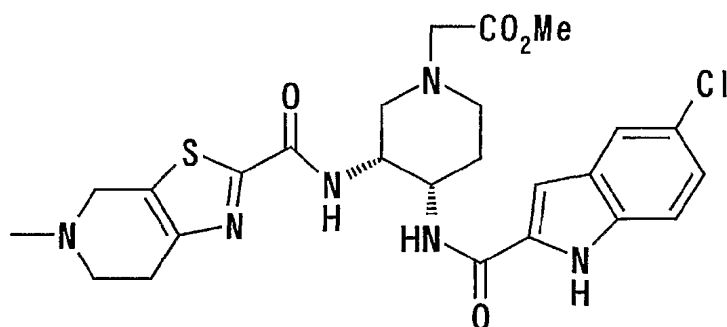
実施例 118 で得た化合物とイソシアン酸 *tert*-ブチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：236–238℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.21 (9H, s), 1.60–1.70 (1H, m), 1.80–1.90 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.00–3.40 (6H, m), 3.49 (1H, br. s), 3.80–3.90 (1H, m), 3.90–4.00 (1H, m), 4.20–4.35 (2H, m), 4.47 (1H, br. s), 5.90 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 11.22 (1H, br. s), 11.79 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$ : 572 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 165] 2-((3*R*\*, 4*S*\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)酢酸 メチル エステル 2塩酸塩



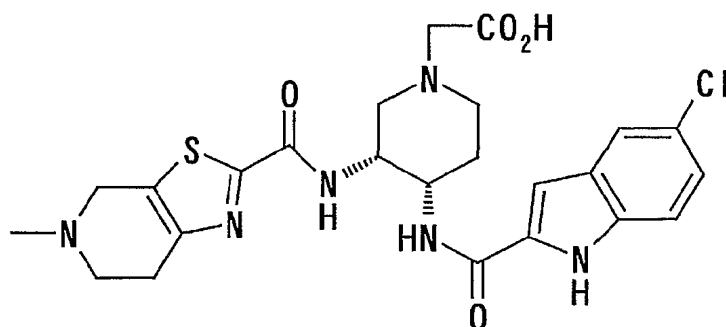
実施例 118 で得た化合物とブロモ酢酸 メチル エステルから、実施例 102 と同様にして標題化合物を得た。

融点：253－255℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 80℃)  $\delta$ : 1.95－2.10 (1H, m), 2.10－2.25 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.00－3.73 (8H, m), 3.75 (3H, s), 3.97－4.15 (2H, m), 4.30－4.80 (4H, m), 7.08－7.20 (2H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.62 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s)。

MS (ESI)  $m/z$ : 545 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

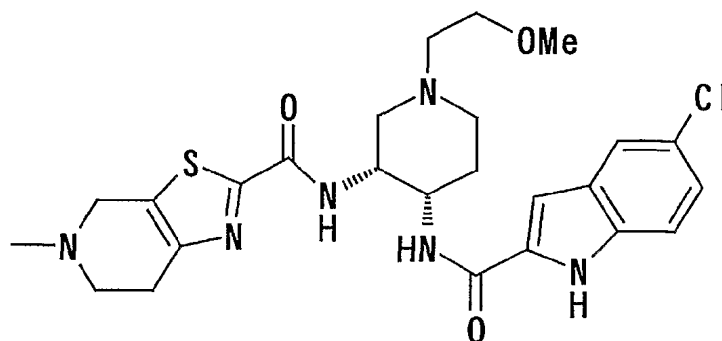
[実施例 166] 2－((3R\*, 4S\*)－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－{[(5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－3－イル)酢酸 塩酸塩



実施例 165 で得た化合物を実施例 101 と同様に処理し、標題化合物を得た。  
融点：234–240℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.75–1.95 (1H, m), 2.05–2.20 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.95–3.90 (10H, m), 4.20–4.70 (4H, m), 7.11 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, br. d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, br. s), 11.60–12.70 (2H, br. s), 11.91 (1H, br. s)。

[実施例 167] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物と 2-ブロモエチルメチルエーテルから、実施例 1

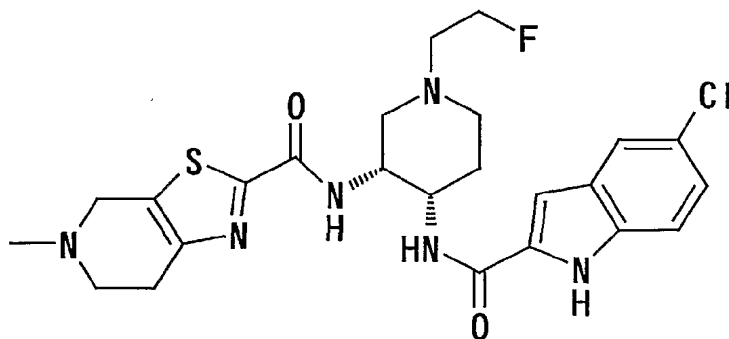
02と同様にして標題化合物を得た（NMRは、遊離塩基にて測定）。

融点：238－242℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75－1.83 (2H, m), 2.27－2.39 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.60－2.66 (1H, m), 2.69－2.75 (1H, m), 2.81－2.90 (2H, m), 2.96－3.07 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.53－3.60 (2H, m), 3.75 (each 1H, AB type d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 4.02－4.05 (1H, m), 4.40 (1H, br), 6.88 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.18－7.21 (1H, m), 7.31－7.33 (1H, m), 7.63 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, br. s)。

MS (FAB)  $m/z$ : 531 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

〔実施例168〕 N－〔(3R\*, 4S\*)－4－{〔(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－(2－フルオロエチル)ピペリジン－3－イル〕－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ〔5, 4－c〕ピリジン－2－カルボキサミド 2塩酸塩



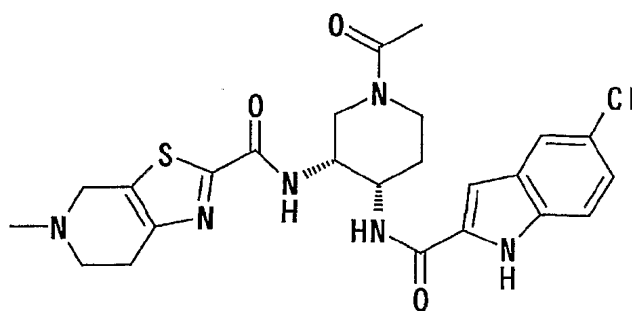
実施例118で得た化合物と臭化 2－フルオロエチルから、実施例102と同様にして標題化合物を得た（NMRは、遊離塩基にて測定）。

融点：228－233℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.77 (2H, dq,  $J=12.5, 4.0\text{ Hz}$ ), 2.28–2.32 (1H, m), 2.41 (1H, t,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 2.52 (3H, s), 2.65 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 2.76–2.81 (1H, m), 2.83–2.86 (3H, m), 2.98–3.05 (3H, m), 3.75 (each 1H, AB type d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 4.02–4.08 (1H, m), 4.45 (1H, br), 4.5, 4–4.59 (1H, m), 4.64–4.70 (1H, m), 6.87 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.19–7.22 (1H, m), 7.32 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  : 519 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例169] N-((3R, 4S)-1-アセチル-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例214で得た化合物 (630mg) のジオキサン溶液 (15ml) に4規定塩酸ジオキサン溶液 (7.0ml) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた黄色固体 (590mg) と参考例10で得た化合物 (379mg) を用い、実施例91と同様にして、標題化合物の遊離塩基 (330mg

）を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た（NMRは、遊離塩基として測定）。

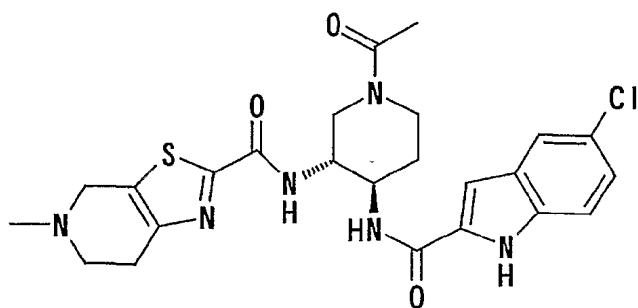
融点：202-222℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.65-1.85 (1H, m), 1.87, 2.06 (total 3H, each s), 1.88-2.10 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.65-2.77 (2H, m), 2.79-2.89 (2H, m), 2.99-3.09 (0.5H, m), 3.30-3.52 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.70-3.80 (0.5H, m), 3.96-4.21 (2H, m), 4.27 (1H, br. s), 4.35-4.48 (1H, m), 7.07, 7.11 (total 1H, each s), 7.18 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.16-8.22 (1H, m), 8.37, 8.46 (total 1H, each d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.81, 11.83 (total 1H, each s)。

MS (ESI)  $m/z$ : 515 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

$[\alpha]^{25}_D = -56.0^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)。

【実施例170】 N-((3R, 4R)-1-アセチル-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



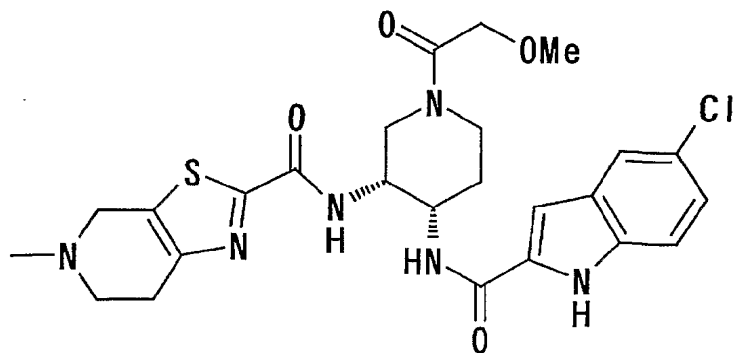
実施例 169 と同様にして、参考例 219 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、標題化合物を得た。

融点：221–238℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.56 (0.5H, m), 1.60–1.70 (0.5H, m), 1.89–2.01 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.51–2.67 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.00–3.22 (3H, m), 3.31–3.40 (3H, m), 3.56–3.67 (0.5H, m), 3.78–4.02 (1.5H, m), 4.22–4.44 (2H, m), 4.56–4.72 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 8.67–8.78 (1H, m), 11.02–11.14 (1H, m), 11.72 (0.5H, s), 11.74 (0.5H, s). MS (FAB)  $m/z$ : 515 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

$[\alpha]_D^{25} = -105.4^\circ$  ( $c=0.58$ , メタノール).

[実施例 171] N-[(3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 169 と同様にして、参考例 221 で得た化合物から標題化合物を得た。



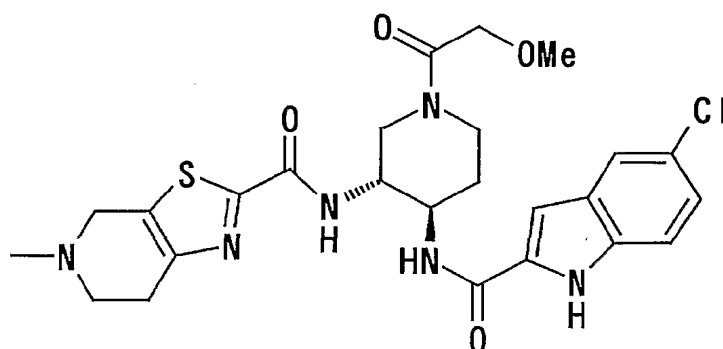
融点：207 - 220℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.70 - 1.80 (1H, m), 1.85 - 2.05 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00 - 3.20 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.22 - 3.82 (7H, m), 3.88 - 4.80 (5H, m), 7.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, br. s), 8.40 - 8.50 (1H, m), 11.20 - 11.50 (1H, m), 11.85 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 545 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

$[\alpha]_D^{25} = -53.4^\circ$  ( $c=0.52$ , メタノール)。

[実施例172] N-[(3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例169と同様にして、参考例223で得た化合物から、標題化合物を得た。

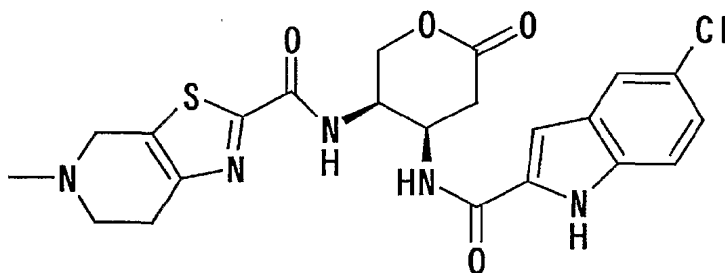
融点：213 - 230℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45 - 1.56 (0.5H, m), 1.61 - 1.70 (0.5H, m), 1.89 - 2.00 (1H, m), 2.05

(3H, s), 2.45–2.67 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.00–3.21 (4H, m), 3.32–3.56 (7H, m), 3.78–3.89 (2H, m), 4.00–4.24 (2H, m), 4.26–4.43 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.13 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.41 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 8.74 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 10.80–10.90 (1H, m), 11.72 (1H, s).  
MS (FAB)  $m/z$ : 545 ( $M+H^+$ ).

$[\alpha]_D^{25} = -100.3^\circ$  ( $c=0.51$ , メタノール).

[実施例173] N-((3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



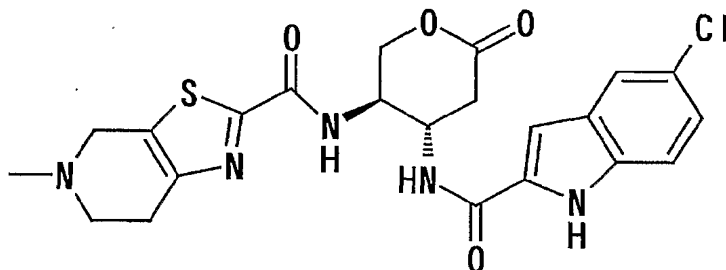
参考例176で得た低極性化合物と参考例10で得た化合物から、実施例169と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.41–2.56 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.01–3.23 (1H, m), 3.24–3.56 (5H, m), 3.62–3.67 (1H, m), 4.21–4.44 (1H, m), 4.56–4.78 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.

4.0–8.50 (1H, m), 11.34–11.56 (1H, m), 11.82 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 488 ( $M+H^+$ ).

[実施例174] N-((3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



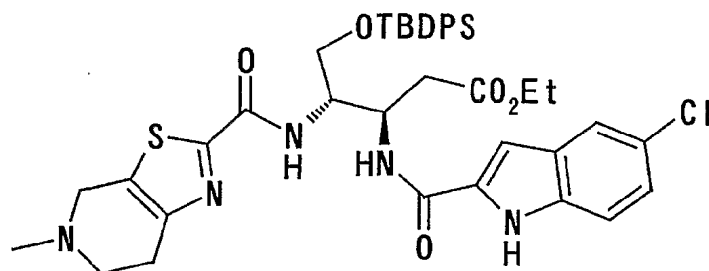
参考例176で得た高極性化合物と参考例10で得た化合物から、実施例169と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.41–2.56 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.23–3.41 (2H, m), 3.43–3.50 (2H, m), 3.56–3.67 (2H, m), 4.37 (1H, dd,  $J=13.9, 7.1\text{ Hz}$ ), 4.40–4.50 (1H, m), 4.56–4.78 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 11.42–11.53 (1H, m), 11.79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 488 ( $M+H^+$ ).

[実施例175] (3R, 4S)-5-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]ア

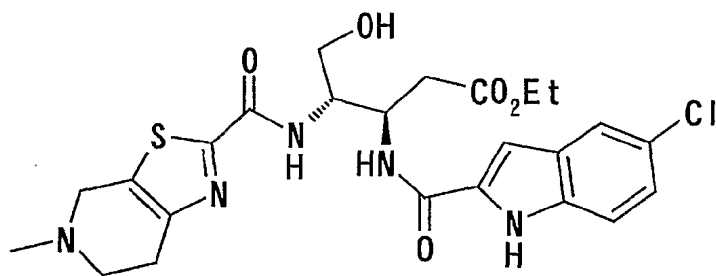
ミノ} - 4 - { [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } 吉草酸 エチル エステル



参考例 225 で得た化合物から、実施例 169 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.09 (9H, s), 1.21 (3H, t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ ), 2.49 (3H, s), 2.65 (1H, dd,  $J = 15.9, 5.4 \text{ Hz}$ ), 2.67 - 2.90 (5H, m), 3.60 (1H, d,  $J = 14.9 \text{ Hz}$ ), 3.72 (1H, d,  $J = 14.9 \text{ Hz}$ ), 3.78 - 3.91 (2H, m), 4.00 - 4.21 (2H, m), 4.43 - 4.50 (1H, m), 4.78 - 4.89 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.20 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$ ), 7.32 - 7.52 (m, 7H), 7.63 - 7.74 (6H, m), 7.89 - 8.01 (1H, m), 9.18 (1H, s).

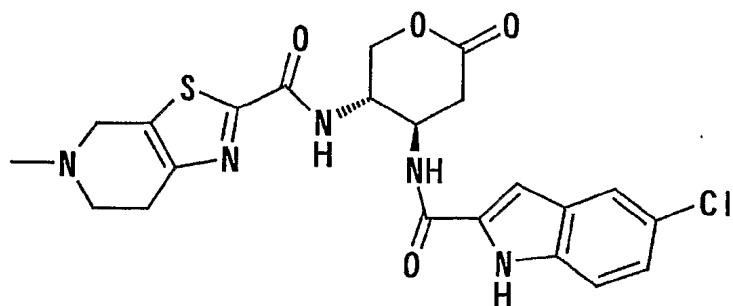
[実施例 176] (3R, 4S) - 3 - { [ (5 - クロロインドール 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - ヒドロキシ - 4 - { [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } 吉草酸 エチル エステル



実施例 175 で得た化合物 (0.54 g)、ピリジン (4.0 ml)、およびテトラヒドロフラン (10 ml) からなる混合溶液に、氷冷下フッ化水素・ピリジン (0.4 ml) を滴下した後、反応液を徐々に室温に戻しながら 18 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝9：1) にて精製し、標題化合物 (0.31 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.20 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 2.49 (3H, s), 2.67–2.90 (6H, m), 3.62–3.74 (3H, m), 3.78–3.94 (1H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 4.80–4.89 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.23 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 9.29 (1H, s)

[実施例 177] N-( (3S, 4R) -4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

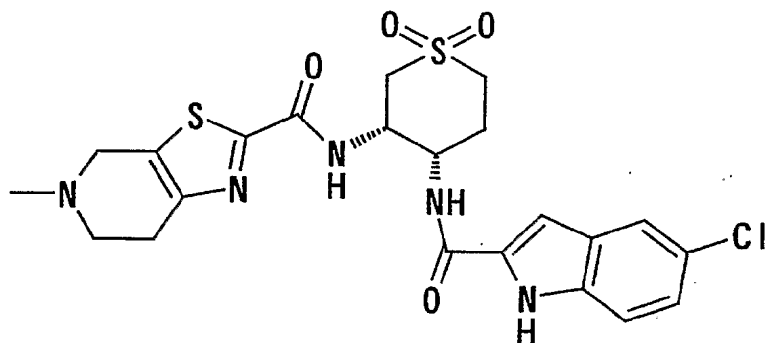


実施例 176 で得た化合物 (0.31 g) に、4 規定塩酸ジオキサン溶液 (20 ml) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮、得られた残渣をジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物 (0.23 g) を得た。

融点：221–238℃ (分解)。

<sup>1</sup>H-NMR および MS：鏡像体である実施例 174 と一致。

[実施例 178] N-((3R\*, 4R\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



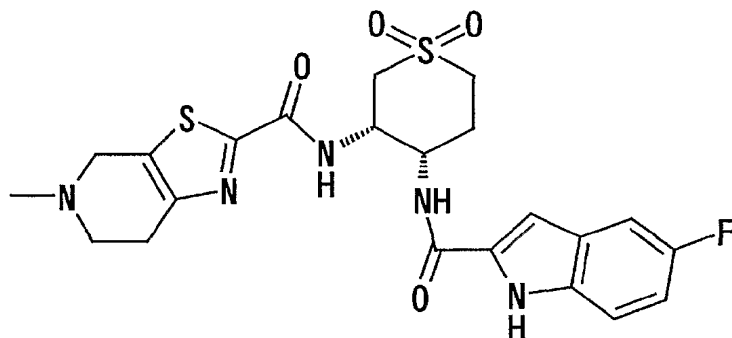
参考例 227 で得た化合物と 5-クロロインドール-2-カルボン酸から、実施例 91 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点：241–244℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.14 (1H, br), 2.30–2.34 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.10–3.18 (2H, m), 3.41 (4H, br), 3.68 (2H, br), 4.44 (1H, br), 4.63–4.78 (3H, m), 7.16–7.18 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.43 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, br), 8.94 (1H, br), 11.82 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 522 ( $M+H^+$ ).

[実施例179] N-((3R\*, 4R\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例227で得た化合物と5-フルオロインドール-2-カルボン酸から、実施例91と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

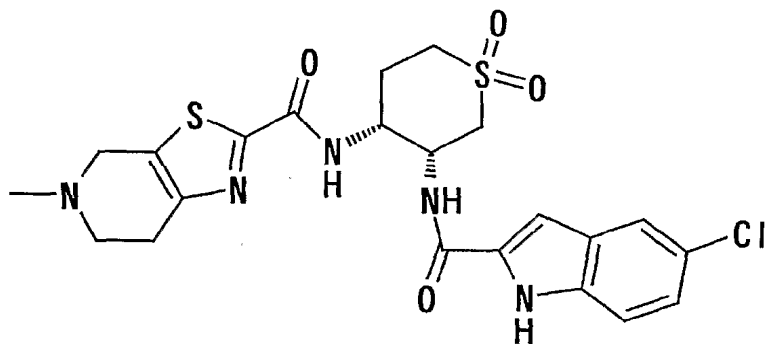
融点: 243–245°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.14 (1H, br), 2.30–2.33 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.13 (2H, br), 3.51 (4H, br), 3.63 (2H, br), 4.63 (3H, br), 4.78 (

1H, br), 7.01–7.05 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.37–7.44 (2H, m), 8.36 (1H, br), 8.93 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 11.72 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 506 ( $M+H^+$ ).

[実施例180] N-((3R\*, 4R\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例229で得た化合物と参考例10で得た化合物から、実施例91と同様に、標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

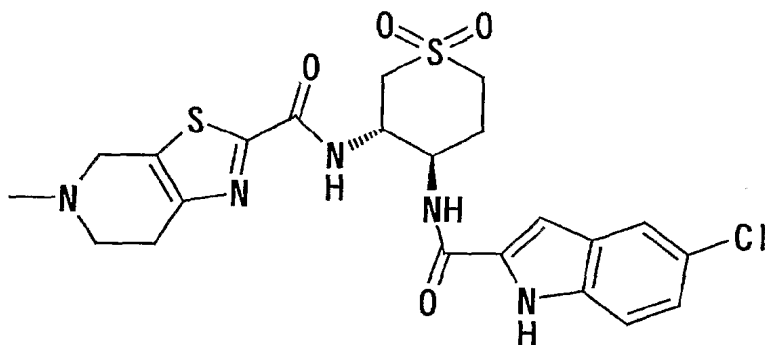
融点: 242–247℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.16 (1H, br), 2.45 (1H, br), 2.93 (3H, s), 3.13 (2H, br), 3.26 (4H, br), 3.69 (2H, br), 4.45 (1H, br), 4.65–4.77 (3H, m), 7.01 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.7, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.35–8.40 (1H, m), 9.04 (1H, br), 11.86 (1H, s).



MS (ESI)  $m/z$  : 522 ( $M+H^+$ ).

[実施例181] N-( (3R\*, 4S\*) -4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -1, 1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例231で得た化合物と5-クロロインドール-2-カルボン酸から、実施例91と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

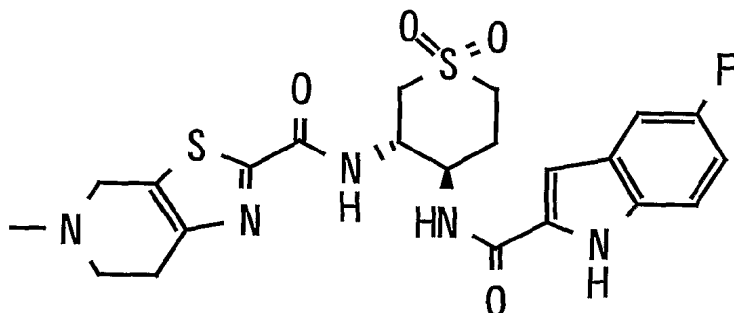
融点：244-249℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.17-2.27 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.09 (1H, br), 3.18-3.21 (2H, m), 3.31-3.34 (2H, m), 3.60-3.67 (3H, m), 4.41-4.49 (2H, m), 4.5, 4-4.59 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.09-7.13 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 8.52-8.56 (1H, m), 8.83-8.85 (1H, m), 11.65 (1H, d,  $J=11.9\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$  : 522 ( $M+H^+$ ).

[実施例182] N-( (3R\*, 4S\*) -4- { [ (5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -1, 1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオ

ピラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



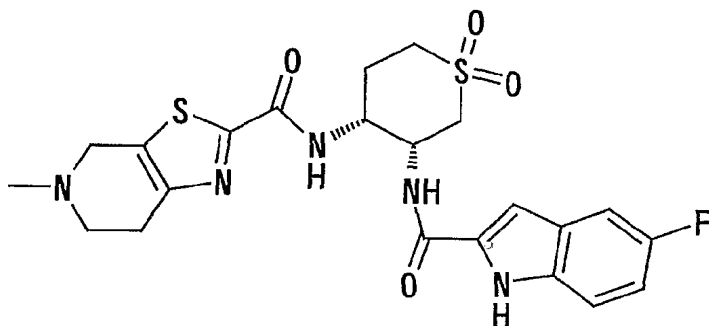
参考例 231 で得た化合物と 5-フルオロインドール-2-カルボン酸から、実施例 91 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点：236-241℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.20-2.24 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.07 (1H, br), 3.19-3.22 (2H, m), 3.60-3.66 (4H, m), 4.43-4.58 (5H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.32-7.38 (2H, m), 8.50 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.83 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 11.59 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 506 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 183] N-((3R\*, 4R\*)-3-{{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



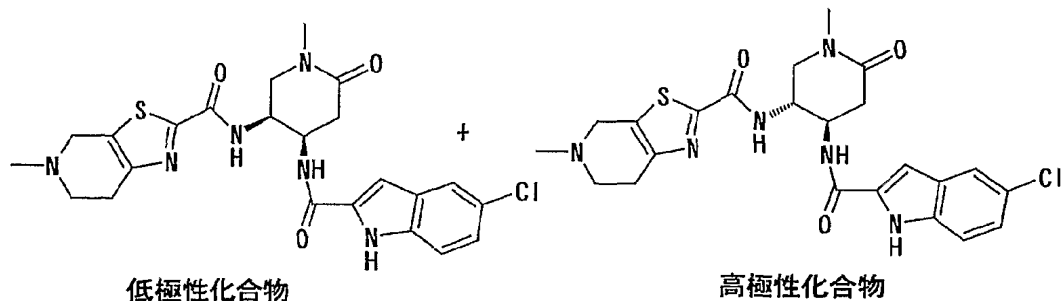
参考例 233 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点：244–249℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.12–2.18 (1H, m), 2.50 (1H, br), 2.92 (3H, s), 3.17 (3H, br), 3.50–3.61 (5H, m), 4.45 (1H, br), 4.62–4.78 (3H, m), 6.98–7.03 (2H, m), 7.36–7.42 (2H, m), 8.30 (1H, br), 9.00 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 11.74 (1H, s) .

MS (ESI)  $m/z$  : 506 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[実施例 184] N-( (3S, 4R) -4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -1-メチル-6-オキソピペリジン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド (低極性化合物) および N-( (3R, 4R) -4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -1-メチル-6-オキソピペリジン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド (高極性化合物)



参考例 236 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 169 と同様にして標題化合物を得た。

低極性化合物：

融点：189－203℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.52 (3H, s), 2.59 (1H, q,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 2.71－2.78 (2H, m), 2.89－3.00 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (1H, dd,  $J=17.6, 5.4\text{ Hz}$ ), 3.43 (1H, dd,  $J=12.7, 5.1\text{ Hz}$ ), 3.70 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 3.83 (1H, dd,  $J=12.7, 3.9\text{ Hz}$ ), 4.55－4.67 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.23 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 9.43 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 501 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

高極性化合物：

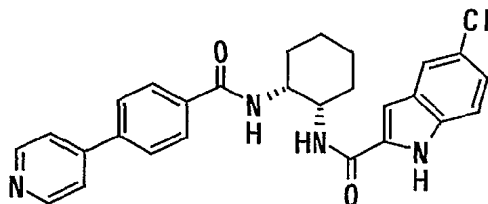
融点：183－195℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.33 (3H, s), 2.41－2.50 (1H, m), 2.62－2.73 (3H, m), 2.75－2.81 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.21－3.32 (2H, m), 3.34－3.

5.0 (2H, m), 3.55 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 3.63 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 4.30–4.40 (0.5H, m), 4.50–4.60 (0.5H, m), 7.04 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 11.74 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 501 ( $M+H^+$ ).

[実施例185] 5-クロロ-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]アミノ}シクロヘキシル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



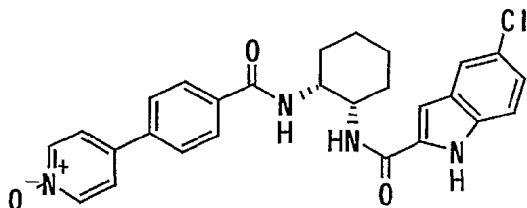
実施例2と同様の方法で参考例71で得た化合物と参考例237で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.52 (2H, m), 1.60–1.80 (4H, m), 1.96–2.10 (2H, m), 4.24–4.39 (2H, m), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.21 (1H, s), 7.40 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.06 (4H, s), 8.18 (1H,  $J=7.3$  Hz), 8.34–8.42 (3H, m), 8.94 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 11.91 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 473 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例186] 4-(4-{[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル

ル} フェニル) ピリジン N-オキシド

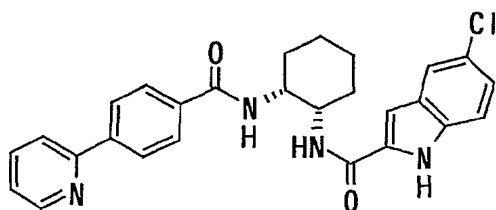


実施例 2 と同様の方法で、参考例 71 で得た化合物と参考例 240 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.52 (2H, m), 1.60–1.80 (4H, m), 1.88–2.00 (2H, m), 4.21–4.36 (2H, m), 7.12–7.18 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, s), 7.80–7.87 (4H, m), 7.91 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.27 (2H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 11.79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 489 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 187] 5-クロロ-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]アミノ}シクロヘキシル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



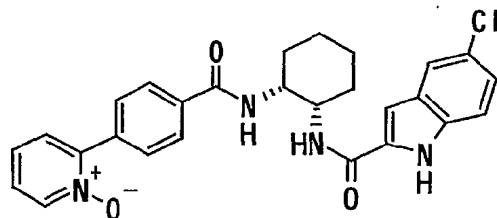
実施例 2 と同様の方法で、参考例 71 で得た化合物と 4-(2-ピリジル)安息香酸 (特開 2000-119253) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.39–1.51 (2H, m), 1.60

−1.80 (4H, m), 1.89−2.00 (2H, m), 4.24−4.38 (2H, m), 7.12−7.16 (2H, m), 7.36−7.39 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.87−7.90 (1H, m), 7.92 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.98−8.11 (3H, m), 8.15 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.69 (1H, d, J=4.6 Hz), 11.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 473 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例188] 2-(4-{[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル}フェニル)ピリジン N-オキシド

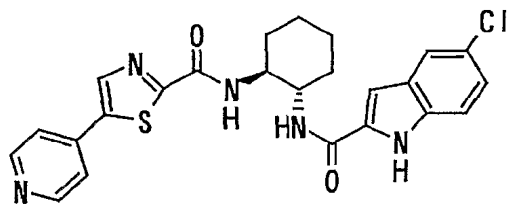


実施例2と同様の方法で、参考例71で得た化合物と参考例241で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.39−1.51 (2H, m), 1.60−1.79 (4H, m), 1.89−2.00 (2H, m), 4.23−4.37 (2H, m), 7.12−7.17 (2H, m), 7.39−7.43 (3H, m), 7.61−7.64 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.89 (4H, s), 8.00−8.06 (1H, m), 8.08−8.02 (1H, m), 8.32−8.35 (1H, m), 11.79 (1H, s).  
MS (FAB) m/z : 489 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例189] 5-クロロ-N-[(1R\*, 2R\*)-2-({[5-(4-ピリジン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキ

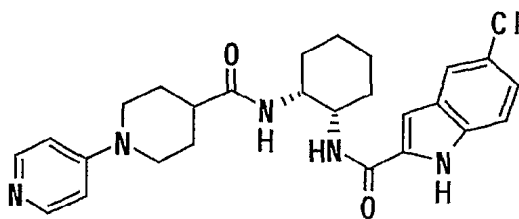
シル] インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 2 と同様の方法で、参考例 69 で得た化合物と 5-(4-ピリジル) チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩 (特開 2000-143623) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44 (2H, br. s), 1.65 (4H, br. s), 1.85-2.06 (2H, m), 4.23 (1H, br. s), 4.30 (1H, br. s), 7.14-7.23 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.04-8.13 (2H, m), 8.13 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.75-8.87 (3H, m), 11.83 (1H, s).  
 $\text{MS (ESI)} m/z$ : 480 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 190] 5-クロロ-N-[(1R\*, 2S\*)-2-({[1-(ピリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル] カルボニル} アミノ) シクロヘキシル] インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-カルボン酸 (Tetrahedron,

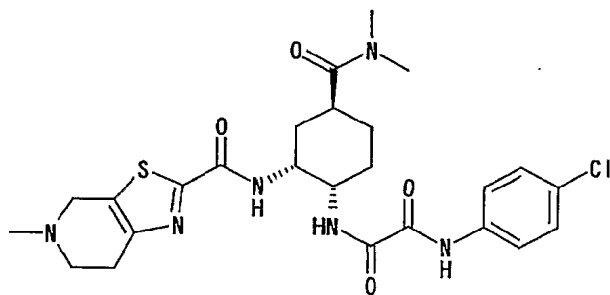


1998年, 44巻, 7095頁) (206mg) を塩化メチレン (50ml) に懸濁し、氷冷下で塩化チオニル (144 $\mu$ l) を加え30分攪拌した。反応液にトリエチルアミン (969 $\mu$ l) を加えた後、参考例71で得た化合物 (328mg) を加え室温で30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加えた後、溶液を減圧下で濃縮して析出した沈殿物をろ取し、標題化合物 (310mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30–2.00 (10H, m), 2.74 (1H, br. s), 3.18 (2H, q,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 4.03 (1H, br. s), 4.10–4.25 (3H, m), 7.15–7.55 (4H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.91 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.20–8.35 (3H, m), 11.91 (1H, s), 13.47 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 480 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例191]  $N^1$ –(4–クロロフェニル)– $N^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



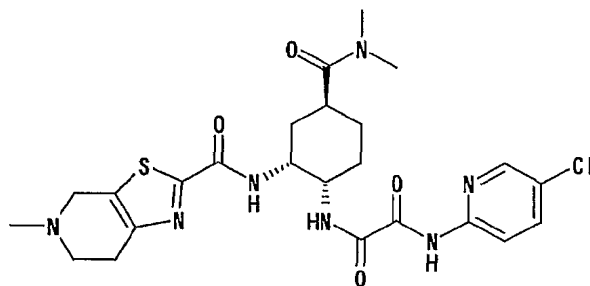
参考例242で得た化合物 (288mg) をテトラヒドロフラン (8.0ml) に溶解し、水酸化リチウム (46mg)、水 (1.0ml) を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮乾固し、2–(4–クロロアニリノ)

ー２－オキソ酢酸 リチウム塩の粗生成物(292mg)を無色固体として得た。この粗生成物および参考例253で得た化合物をN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(164mg)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(251mg)を加え、室温で64.5時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール＝47：3)で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(0.52ml)を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加えて、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(245mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.55 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.80–3.00 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.10–3.40 (2H, m), 3.40–3.80 (2H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.40–4.80 (3H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 9.00–9.10 (1H, br), 10.81 (1H, s), 11.45–11.75 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 547 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例192]  $\text{N}^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチルー4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



参考例 2 4 3 で得た化合物 (2 4 0 m g) をテトラヒドロフラン (8. 0 m l) に溶解し、水酸化リチウム (4 1 m g) と水 (1. 0 m l) を順次加え、室温で 2. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮乾固し、2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩 (2 4 9 m g) を得た。

一方、参考例 2 5 2 で得た化合物 (2 9 3 m g) のメタノール (1 0 m l) 溶液に 1 0 % パラジウム炭素 (2 0 0 m g) を加え、水素雰囲気下、室温で 1 8 時間攪拌した。パラジウム炭素を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、N-{(1 R, 2 S, 5 S)-2-アミノ-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミドの粗生成物 (2 5 9 m g) を得た。

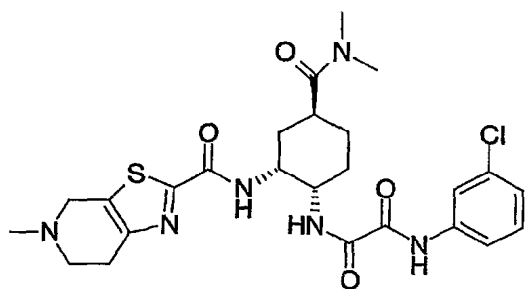
この粗生成物 (2 5 9 m g) と上記のリチウム塩 (2 4 9 m g) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 5 m l) に加え、さらに 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (1 6 6 m g) と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2 3 5 m g) を加えて、室温で 6 3. 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=9 3：7) で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0. 8 5 5 m l) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加えて、生じた沈殿をろ取

し、標題化合物（209mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.57 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 1.95–2.13 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.80–3.00 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.10–3.40 (2H, m), 3.40–3.80 (2H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.37–4.80 (3H, m), 7.90–8.10 (2H, m), 8.45 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 9.10–9.30 (1H, br), 10.26 (1H, s), 11.30–11.60 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 548 ( $M+H$ ) $^+$ .

【実施例193】  $N^1$ -(3-クロロフェニル)- $N^2$ -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

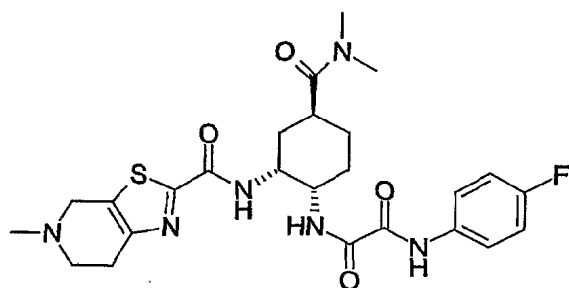


参考例270で得た化合物（222mg）と3-クロロアニリン（63 $\mu$ l）をN, N-ジメチルホルムアミド（10ml）に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（68mg）、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（144mg）を加え、室温で40時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減

圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝30：1）で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液（0.50ml）を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物（174mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.62 (1H, m), 1.65–1.90 (3H, m), 1.98–2.20 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.88–3.10 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.15–3.40 (2H, m), 3.40–3.90 (2H, m), 3.95–4.10 (1H, m), 4.40–4.80 (3H, m), 7.19 (1H, dd,  $J=9.3, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.92–8.05 (1H, m), 8.75 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.95–9.20 (1H, br), 10.87 (1H, s), 11.25–11.45 (1H, br).

[実施例194]  $\text{N}^1$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)– $\text{N}^2$ –(4–フルオロフェニル)エタンジアミド 塩酸塩



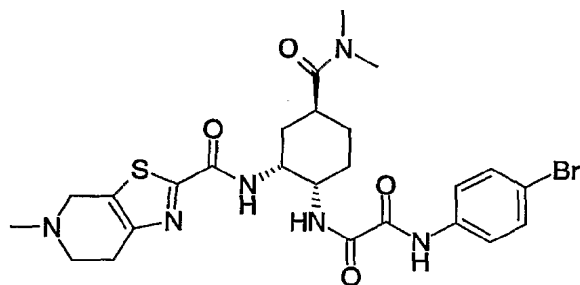
実施例191に記載された方法と同様にして、参考例254で得た化合物を加水分解し、参考例253で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題

化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–2.13 (6H, m), 2.77 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.12–3.82 (7H, m), 3.93–4.04 (1H, m), 4.38–4.46 (1H, m), 4.35–4.75 (1H, m), 7.11–7.21 (2H, m), 7.72–7.84 (2H, m), 8.73 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.93–9.02 (1H, m), 10.70 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 531 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例195]  $N^1$ –(4–ブロモフェニル)– $N^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

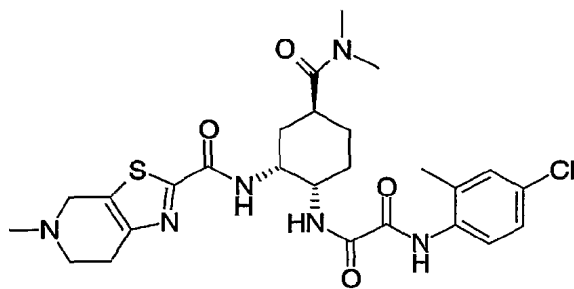


参考例255で得た化合物(152mg)をテトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.20ml)、メタノール(5.0ml)を順次加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残さに塩化メチレン(10ml)と1規定塩酸(2.0ml)を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、2–(4–ブロモアニリノ)–2–オキソ酢酸の粗生成物を無色固体として得た。この粗生成物および参考例253で得た化合物(280mg)をN,N–ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、1–ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物

(90 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(226 mg)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=97：3)で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(191  $\mu$ l)を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(103 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.43-1.57 (1H, m), 1.59-1.80 (3H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.84-2.98 (7H, m), 3.18 (2H, br. s), 3.39-3.72 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.20-4.80 (3H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.97-9.09 (1H, m), 10.82 (1H, s), 11.11 (1H, br. s).  
 $\text{MS (FAB)} m/z$ : 591 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例196]  $\text{N}^1$ -(4-クロロ-2-メチルフェニル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

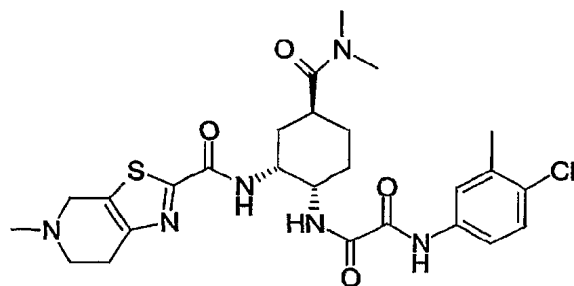


実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 256 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.55 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.80–3.00 (7H, m), 3.31 (2H, br. s), 3.40–3.70 (2H, br), 3.95–4.05 (1H, m), 4.35–4.70 (3H, m), 7.20–7.30 (1H, m), 7.35 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.76 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 9.00–9.15 (1H, br), 10.19 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 197]  $N^1$ -(4-クロロ-3-メチルフェニル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 257 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

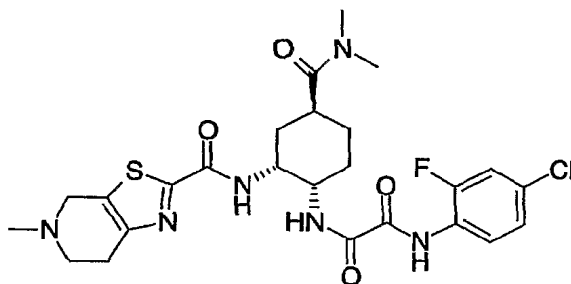
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.47–1.53 (1H, m), 1.68



−1.80 (3H, m), 1.98−2.09 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.80−3.00 (1H, m), 2.95 (6H, s), 3.17−3.19 (3H, m), 3.40−3.80 (1H, m), 3.93−4.02 (1H, m), 4.44−4.56 (3H, m), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.74 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.96 (1H, d, J=8.0 Hz), 10.69 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 561 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例198] N<sup>1</sup>−(4−クロロ−2−フルオロフェニル)−N<sup>2</sup>−((1S, 2R, 4S)−4−[(ジメチルアミノ)カルボニル]−2−{[(5−メチル−4, 5, 6, 7−テトラヒドロチアゾロ[5, 4−c]ピリジン−2−イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



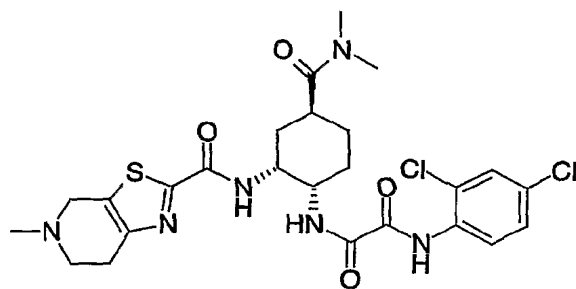
実施例191に記載された方法と同様にして、参考例258で得た化合物を加水分解し、参考例253で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.40−1.55 (1H, m), 1.58−1.80 (3H, m), 1.95−2.12 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.80−3.00 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.10−3.40 (2H, m), 3.40−3.80 (2H, m), 3.95−4.05 (1H, m), 4.30−4.80 (3H, m), 7.29

(1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=10.3, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 9.00–9.20 (1H, br), 10.38 (1H, s), 11.20–11.45 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 565 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例199] N<sup>1</sup>-(2,4-ジクロロフェニル)-N<sup>2</sup>-( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



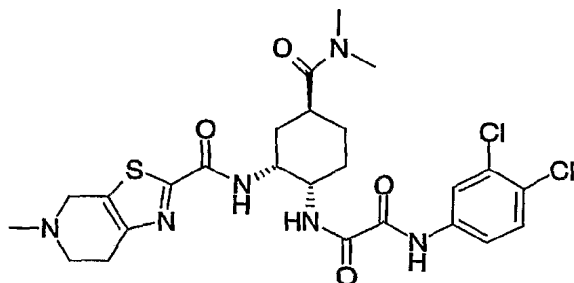
参考例270で得た化合物(300mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、2,4-ジクロロアニリン(165mg)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(260mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(91mg)を加え、室温で2日間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=47:3)により精製し、標題化合物の遊離塩基を得た。これを塩化メチレンに溶かし、1規定塩酸エタノール溶液(108μl)を加え、溶媒を減圧下に留去した。残さに少量のメタノールを加え、超音波を照射しつつ、ジエチルエーテルを滴下し、生じた沈殿をろ取した。これをジエチルエーテルで洗浄し、標

題化合物 (60 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.77 (4H, m), 2.03–2.12 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.92–2.96 (7H, m), 3.25 (2H, br. s), 3.49 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 3.98–4.04 (1H, m), 4.40–4.43 (1H, m), 4.45 (1H, br. s), 4.69 (1H, br. s), 7.48 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 9.21 (1H, br. s), 10.25 (1H, s), 11.55 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 581 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例200]  $N^1$ -(3,4-ジクロロフェニル)- $N^2$ -( $(1S, 2R, 4S)$ -4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド



3,4-ジクロロアニリン (1.62 g) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン (1.67 ml)、クロロオキソ酢酸 メチル エステル (1.01 ml) を順次加え、室温で21時間攪拌した。反応液に水と塩化メチレンを加えて分液した後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を

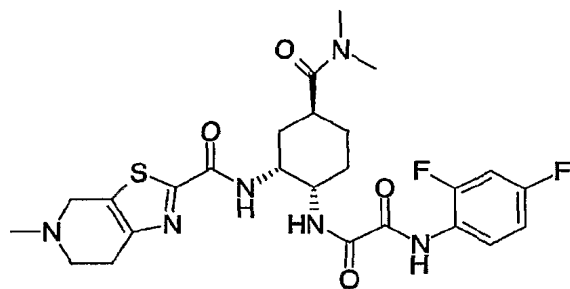
エタノール（50 ml）に溶解し、水（25 ml）、水酸化リチウム1水和物（629 mg）を順次加え、室温で12.5時間攪拌した。さらに水酸化リチウム1水和物（629 mg）を加え、室温で5.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮乾固した。残渣に水とジエチルエーテルを加えて分液した後、水層に塩酸を加え酸性とした。生じた固体を濾取することにより2-（3,4-ジクロロアニリノ）-2-オキソ酢酸の粗生成物（1.62 g）を無色固体として得た。この粗生成物（191 mg）および参考例253で得た化合物（250 mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（10 ml）に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（110 mg）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（157 mg）を加え、室温で67時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸 エチル エステルを加えて分液した後、水層を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=95：5）で精製し、標題化合物（154 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.77–1.88 (1H, m), 1.91–1.95 (1H, m), 2.05–2.10 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.77–2.99 (6H, m), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.68 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 3.74 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 4.08–4.13 (1H, m), 4.69–4.72 (1H, m), 7.40 (2H, s), 7.41 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 9.27 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 581 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例201]  $\text{N}^1$ -（2,4-ジフルオロフェニル）- $\text{N}^2$ -（（1S,2R,4S）-4-〔（ジメチルアミノ）カルボニル〕-2-〔〔（5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ〔5,4-c〕ピリジン-2-イル）カルボ

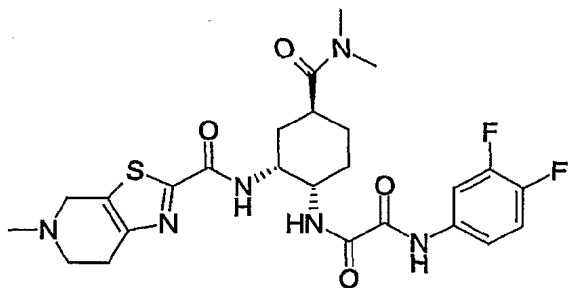
ニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩



実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 259 で得た化合物を加水分解した後、参考例 253 で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55–1.62 (1H, m), 1.67–1.98 (2H, m), 2.01–2.18 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.77–3.00 (4H, m), 2.95 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.65–3.78 (2H, m), 4.06–4.15 (1H, m), 4.66–4.73 (1H, m), 6.85–6.94 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.22–8.29 (1H, m), 9.36 (1H, br).

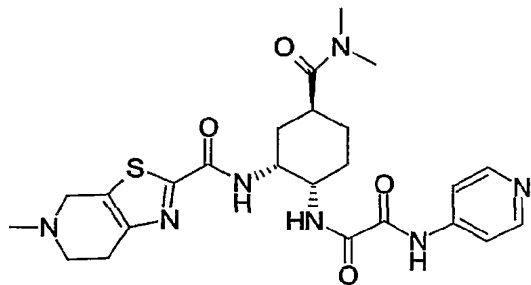
[実施例 202]  $\text{N}^1$ –(3, 4–ジフルオロフェニル)– $\text{N}^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド



実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 260 で得た化合物を加水分解した後、参考例 253 で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56–1.73 (1H, m), 1.77–1.99 (2H, m), 2.00–2.18 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.75–3.00 (4H, m), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.64–3.79 (2H, m), 4.05–4.14 (1H, m), 4.68–4.75 (1H, m), 7.09–7.21 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, ddd,  $J=12.0, 7.1, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.22 (1H, br).

[実施例 203]  $\text{N}^1$ -( (1S, 2R, 4S) -4-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) - $\text{N}^2$ -(ピリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩

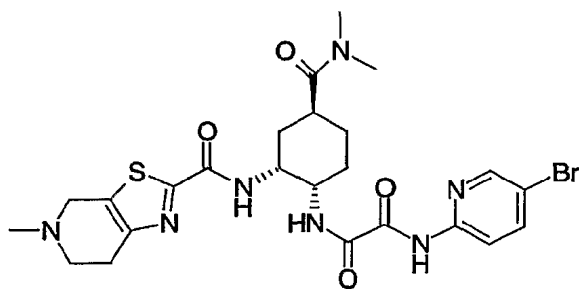


実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 261 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40–2.10 (6H, m), 2.77 (3H, s), 2.927 (3H, s), 2.933 (3H, s), 3.05–4.20 (8H, m), 4.40–4.55 (1H, m), 8.27 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.71 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 9.10–9.30 (1H, br), 11.81 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 514 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 204]  $\text{N}^1$ –(5–ブロモピリジン–2–イル)– $\text{N}^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



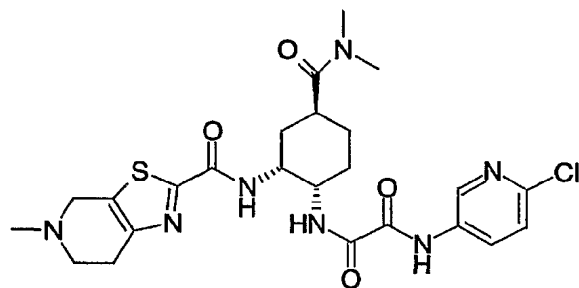
実施例 195 に記載された方法と同様にして、参考例 262 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.43–1.57 (1H, m), 1.61–1.81 (3H, m), 1.98–2.15 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.89–3.01 (4H, m), 3.18 (2

H, br. s), 3.50 (2H, br. s), 3.95–4.05 (1H, m), 4.35–4.62 (3H, m), 7.97 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.12 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 8.52 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 9.18 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 10.25 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 592 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例205] N<sup>1</sup>-(6-クロロピリジン-3-イル)-N<sup>2</sup>-( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



粗生成物である参考例263で得た化合物(200mg)をメタノール(10ml)に溶かし、50℃に加熱し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加えて5分間攪拌した。ここに1規定塩酸水溶液を加えてpHを弱酸性に調節し、溶媒を減圧下で留去して、2-[(2-クロロピリジン-5-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸を含む残渣を得た。この残渣と参考例253で得た化合物(250mg)にN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)を加え、さらに1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(328mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(46mg)を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を

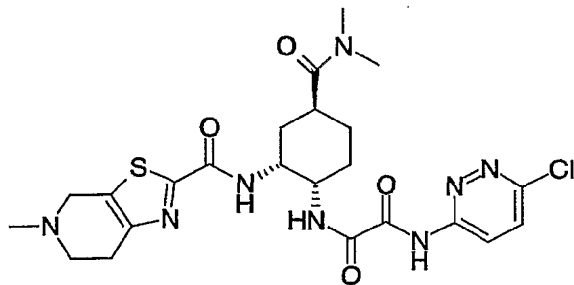


減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝４：３）により精製し、標題化合物の遊離塩基を淡黄色固体として得た。これを塩化メチレンに溶かし、１規定塩酸エタノール溶液（８６２μｌ）を加え、溶媒を減圧下に留去した。残さに少量のメタノールを加え、超音波を照射しつつ、酢酸 エチル エステル、ジエチルエーテルを滴下し、生じた沈殿をろ取し、酢酸 エチル エステルで洗浄することで標題化合物（２２９ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : １．４６－１．７５ (４H, m), １．９９－２．０９ (２H, m), ２．７９ (３H, s), ２．９２－２．９５ (７H, m), ３．１２－３．５３ (３H, m), ３．７０ (１H, br. s), ３．９９－４．０６ (１H, m), ４．４４ (２H, br. s), ４．６９, ４．７３ (１H, each s), ７．５３ (１H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), ８．２３－８．２５ (１H, m), ８．７２－８．７７ (１H, m), ８．８５ (１H, s), ９．０７, ９．１６ (１H, each d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), １１．０９ (１H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), １１．７８ (１H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : ５４８ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【実施例２０６】  $\text{N}^1$ －（６－クロロピリダジン－３－イル）－ $\text{N}^2$ －（（１S, ２R, ４S）－４－〔（ジメチルアミノ）カルボニル〕－２－〔〔（５－メチル－４, ５, ６, ７－テトラヒドロチアゾロ〔５, ４－c〕ピリジン－２－イル）カルボニル〕アミノ〕シクロヘキシル）エタンジアミド 塩酸塩

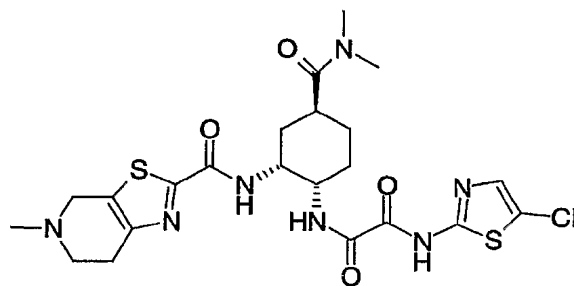


実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 264 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44–1.57 (1H, m), 1.62–1.80 (3H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.86 (3H, br. s), 2.94 (3H, s), 2.95–3.01 (1H, m), 3.14–3.23 (2H, m), 3.45–3.63 (2H, m), 3.96–4.08 (1H, m), 4.40–4.60 (3H, m), 7.97 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.69 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.06 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 549 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 207]  $N^1$ -(5-クロロチアゾール-2-イル)- $N^2$ -( $(1S, 2R, 4S)$ -4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



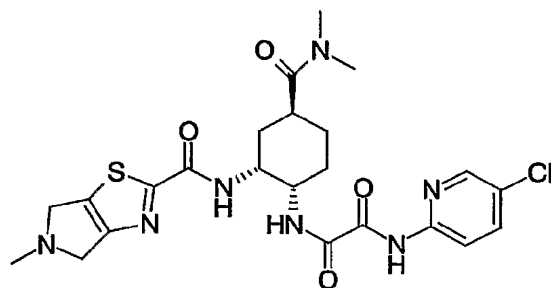
実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 265 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–2.10 (6H, m), 2.77

(3H, s), 2.92 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.05–4.23 (8H, m), 4.32–4.80 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.63 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 9.14 (1H, d,  $J=7.6$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 554 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例208] N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチルー5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

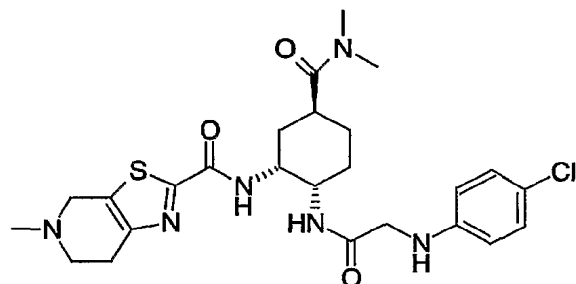


参考例266で得た化合物(210mg)と参考例272で得た化合物(350mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(205mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(290mg)を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(0.46ml)を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(248mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.47–1.50 (1H, m), 1.69–1.76 (3H, m), 1.98–2.06 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98–3.05 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.49–4.62 (6H, m), 7.98–8.03 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.73 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.10 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 10.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 534 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例209] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロアニリノ)アセチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

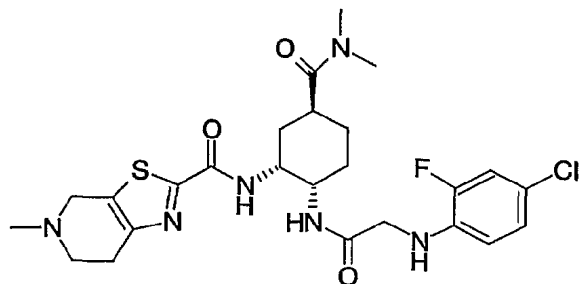


参考例267で得た化合物(2.3 g)をエタノール(10 ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液(20 ml)を加えた後、水で希釈後、30分間攪拌した。析出した不溶物を濾取し、2-(4-クロロアニリノ)酢酸(1.05 g)を無色固体として得た。この固体および参考例253で得た化合物(0.25 g)をN, N-ジメチルホルムアミド(10 ml)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0.11 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(0.23 g)を加え、室温で4日間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽

和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝97：3）で精製した。得られた淡黄色固体をエタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液を加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物（0.15 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.41 (1H, m), 1.59–1.80 (3H, m), 1.82–1.95 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.99–3.10 (1H, m), 3.10–3.22 (2H, m), 3.42–3.60 (2H, m), 3.60–3.77 (2H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 4.35–4.48 (2H, m), 4.68–4.80 (1H, m), 6.40 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 6.44 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 7.70–7.89 (1H, m), 8.35–8.42 (1H, m), 11.05–11.38 (1H, m).

[実施例210] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロ-2-フルオロアニリノ)アセチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

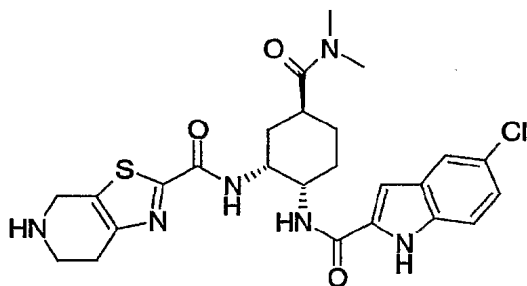


実施例209に記載された方法と同様にして、参考例268で得た化合物を加

水分分解し、参考例 2 5 3 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 3 5–1. 4 2 (1H, m), 1. 5 5–1. 7 8 (3H, m), 1. 8 0–2. 0 0 (2H, m), 2. 7 6 (3H, s), 2. 9 2 (3H, s), 2. 9 4 (3H, s), 2. 9 9–3. 1 0 (1H, m), 3. 1 0–3. 2 2 (2H, m), 3. 4 2–3. 6 0 (2H, m), 3. 6 0–3. 7 7 (2H, m), 3. 8 5–4. 0 0 (1H, m), 4. 3 3–4. 4 8 (2H, m), 4. 6 5–4. 8 0 (1H, m), 6. 4 1 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6. 7 3 (1H, dt,  $J=8.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7. 0 8 (1H, dd,  $J=11.7, 1.2\text{ Hz}$ ), 7. 7 8–7. 9 2 (1H, m), 8. 3 5–8. 4 2 (1H, m), 11. 1 8–11. 5 0 (1H, m).

[実施例 2 1 1] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



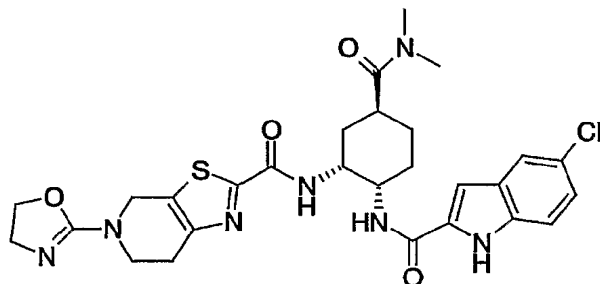
実施例 2 と同様の方法により参考例 4 3 2 で得た化合物と参考例 3 4 で得た化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 4 5–1. 6 0 (1H, m), 1. 7 0–2. 1 5 (6H, m), 2. 8 0 (3H, s), 2. 9 7 (3H, s), 2. 9 5–3. 1 5 (2H, m), 3. 3 5–3. 5 5 (2H, m), 4. 0 5–4.

2.0 (1H, m), 4.46 (2H, s), 4.50–4.65 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.68 (1H, s), 8.30–8.45 (1H, br), 9.30–9.50 (1H, br), 11.78 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 529 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例212] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



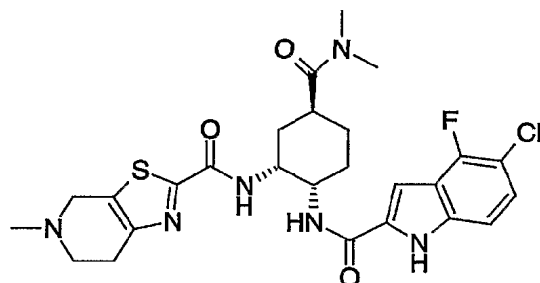
実施例211で得た化合物 (250 mg) を塩化メチレンに懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えよく攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、トリエチルアミン (0.5 ml) およびブロモエチルイソシアネート (43  $\mu$ l) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=22：3) で精製し、標題化合物 (227 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50–2.15 (4H, m), 2.15–2.40 (2H, m), 2.80–3.00 (1H, m), 2.97 (3H, s),

3. 11 (3H, s), 3. 70-3. 95 (4H, m), 4. 10-4. 30 (1H, m), 4. 30-4. 50 (2H, m), 4. 60-4. 70 (1H, m), 4. 74 (2H, s), 6. 85 (1H, s), 7. 21 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz), 7. 34 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7. 50 (1H, br. s), 7. 62 (1H, s), 7. 87 (1H, br. s), 9. 48 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 598 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例213] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例144で得た化合物(140mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、参考例274で得た化合物(100mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(140mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(110mg)を加えて室温で18時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さを水-酢酸 エチル エステルに分配し、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:19)で精製し、(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロ-4-フルオロインドール



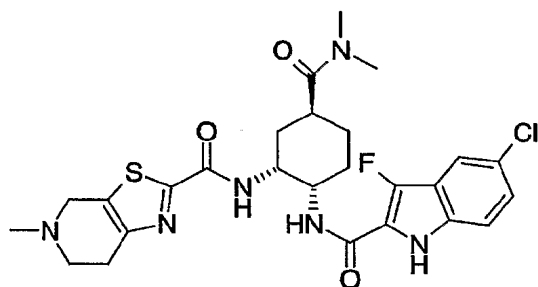
ルー 2-イル) カルボニル] アミノ} - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (260mg) を得た。

上記の粉末を塩化メチレン (5ml) に溶解し、4 規定塩酸ジオキサン溶液 (1.2ml) を加えた。反応液を室温で 3.5 時間攪拌後、減圧下で溶媒を留去した。残さに塩化メチレン (10ml) を加えて濃縮し、この操作を 3 回繰り返した後、残さを減圧下に乾燥して粗製の N-[(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル]-5-クロロ-4-フルオロインドール-2-カルボキサミドを得た。これを N, N-ジメチルホルムアミド (50ml) に溶解し、参考例 10 で得た化合物 (150mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (140mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (110mg) を加えて室温で 18 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さを水-酢酸 エチル エステル-テトラヒドロフラン混液に分配して、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1:19) で精製し、標題化合物の遊離塩基 (270mg) を得た。これを塩化メチレン (10ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.72ml) を加えて室温で 30 分攪拌し、析出した結晶を濾取し、標題化合物 (200mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.24-1.98 (6H, m), 2.33-3.33 (6H, m), 2.81 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.99 (3H, s), 4.12 (1H, br. s), 4.30-4.70 (1H, m), 4.60 (1H, br. s), 7.21 (1H, s), 7.27 (2H, br. s), 8.37 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 12.11 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 561 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例214] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



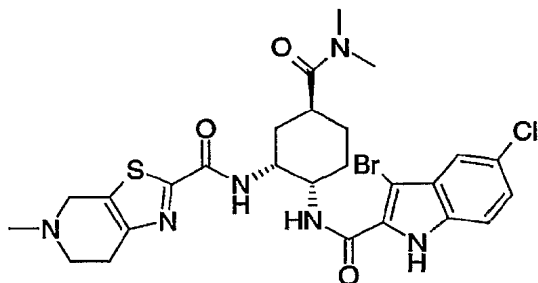
参考例279で得た化合物 (250 mg) を塩化メチレン (60 ml) に溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液 (1.3 ml) を加えた。反応液を室温で5.5時間攪拌後、さらに4規定塩酸ジオキサン溶液 (0.65 ml) を加え室温で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さに塩化メチレン (10 ml) を加え再び濃縮する操作を3回繰り返した。残さを減圧下に乾燥して得られた粗生成物をN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、参考例10で得た化合物 (160 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (150 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (120 mg) を加えて室温で18時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さを水-酢酸 エチル エステル混液に分配して、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=2:23→1:9) で2度精製し、標題化合物の遊離塩基 (260 mg) を得た。これを塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (0.69 ml) を加えて室温で30分攪拌後、溶媒を留去した。残さを

メタノールに溶解し、ジエチルエーテルとヘキサンを加えて結晶化させ、これを濾取して標題化合物（230mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50–1.56 (1H, m), 1.73–1.78 (3H, m), 1.94–2.02 (2H, m), 2.33–3.55 (6H, m), 2.80 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.98 (3H, s), 4.17 (1H, br. s), 4.30–4.80 (1H, br), 4.62 (1H, br. s), 7.25 (1H, d,  $J=8.8, 1.7\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.8, 1.7\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 8.74 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 11.12 (1H, br), 11.71 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例215] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{{[(3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



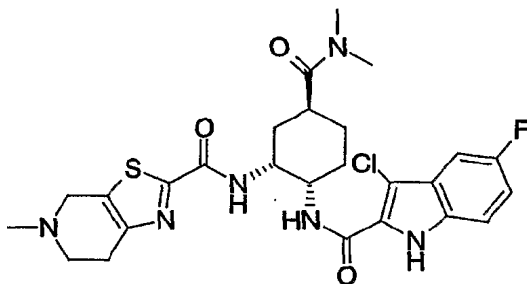
実施例214と同様の方法で、参考例282で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.51–2.01 (6H, m), 2.33–3.29 (7H, m), 2.81 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.01 (3H, s), 4.20 (1H, br. s), 4.48 (1H, br), 4.

7.04–7.3 (1H, m), 7.29 (1H, dd,  $J=8.9, 1.8$  Hz), 7.45–7.49 (2H, m), 7.80 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.76 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 12.31 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 622 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 216] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



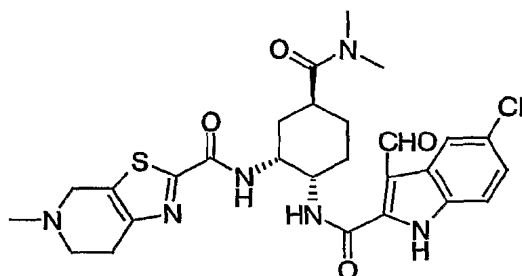
実施例 5 と同様の方法で、参考例 253 で得た化合物と参考例 284 で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.40–1.51 (1H, m), 1.75–2.00 (5H, m), 2.79 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.10–3.21 (3H, m), 3.29–3.41 (4H, m), 4.11–4.21 (1H, m), 4.62–4.75 (1H, m), 7.14 (1H, dt,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J=8.8, 4.4$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 12.10 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 217] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロ-3-ホ

ルミルインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

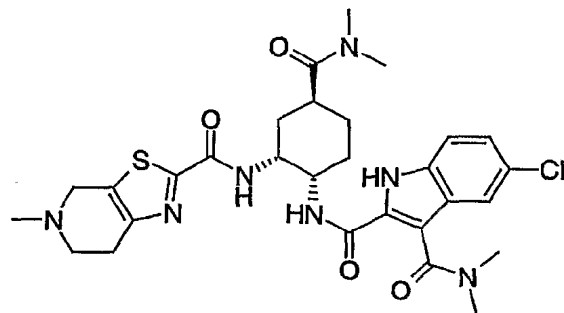


実施例 5 と同様の方法で、参考例 253 で得た化合物と参考例 286 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.51 (1H, m), 1.75–1.89 (4H, m), 1.90–2.01 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.05–3.33 (3H, m), 3.60–3.71 (1H, m), 4.11–4.21 (1H, m), 4.32–4.44 (1H, m), 4.62–4.75 (2H, m), 7.35 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=1.4\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 9.92 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 10.15 (1H, t,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 13.00 (1H, dt,  $J=6.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 571 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 218] 5-クロロ- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S) -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) - $N^3$ ,  $N^3$ -ジメチルインドール-2, 3-ジカルボキサミド 塩酸塩

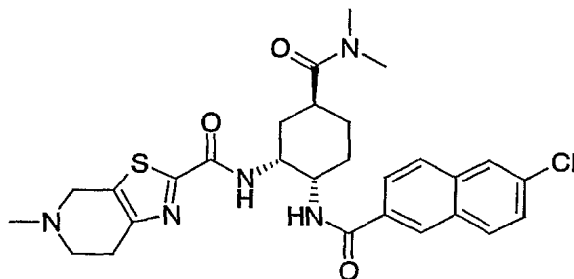


実施例 5 と同様の方法で、参考例 253 で得た化合物と参考例 289 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.51 (1H, m), 1.75–2.01 (5H, m), 2.78 (9H, s), 2.93 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.10–3.33 (3H, m), 3.40–3.50 (1H, m), 3.65–3.75 (1H, m), 4.01–4.09 (1H, m), 4.32–4.44 (1H, m), 4.62–4.75 (2H, m), 7.25 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.40–7.50 (2H, m), 8.62 (1H, br), 9.08 (1H, br), 12.28 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 614 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 219] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[(6-クロロ-2-ナフトイル) アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

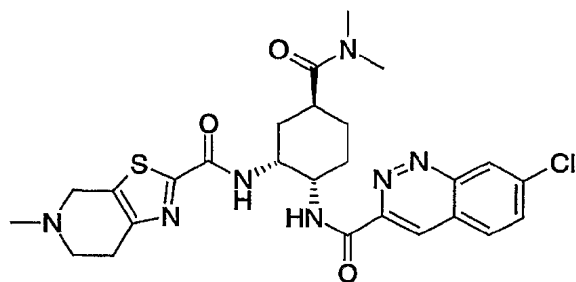


参考例 294 で得た化合物 (270 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール (10 ml) を加えて 90 分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さを N, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) に溶解し、参考例 10 で得た化合物 (110 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (100 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (70 mg) を加えて室温にて 23 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して水を加え、酢酸 エチル エステルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1→10:1) で 2 回精製し、得られた遊離塩基をメタノールに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.30 ml) を加えた。溶媒を減圧留去し、残さを酢酸 エチル エステルで洗浄して標題化合物 (130 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.70–1.90 (3H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.00–3.22 (3H, m), 3.53 (2H, br), 4.10–4.20 (1H, m), 4.30–4.70 (3H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 554 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 220] 7-クロロ-N-( (1S, 2R, 4S) -4-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) シンノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩

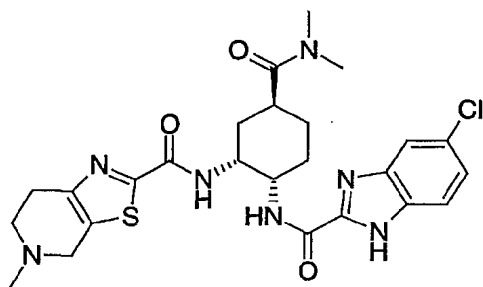


実施例 219 と同様の方法で、参考例 299 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50–1.65 (1H, m), 1.70–1.90 (3H, m), 2.05–2.15 (1H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.85–3.05 (8H, m), 3.15–3.25 (2H, m), 3.40–3.80 (1H, m), 4.25–4.80 (4H, m), 8.02 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.96 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.53 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 556 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 221] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



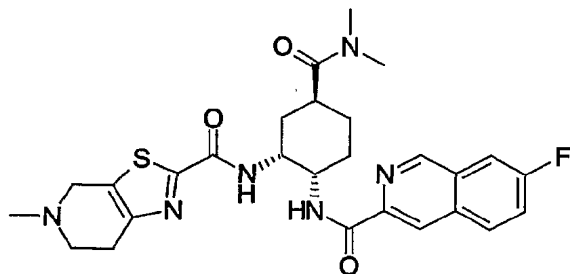


実施例 219 と同様の方法で、参考例 300 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.60–1.83 (3H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.92 (6H, s), 3.00–3.30 (3H, m), 3.47 (2H, br. s), 4.10–4.75 (4H, m), 7.30 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 8.75–8.87 (1H, m), 9.09 (1H, dd,  $J=12.5, 8.8\text{ Hz}$ ), 11.2–11.4 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 546 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 222] N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-7-フルオロイソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩



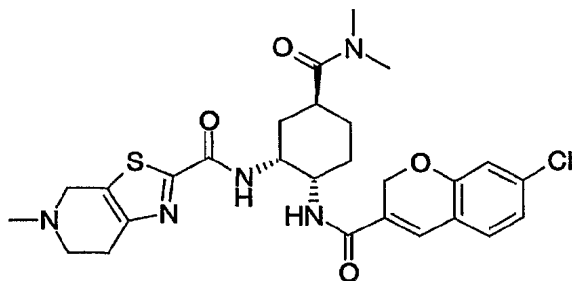
実施例 5 と同様の方法で、参考例 253 で得た化合物と参考例 304 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50–1.60 (1H, m), 1.70–1.85 (3H, m), 1.95–2.05 (1H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.90–3.90 (5H, m), 2.93 (3H, s), 2.96 (3H, s), 4.10–4.75 (4H, m),

7. 75–7. 85 (1H, m), 8. 00–8. 05 (1H, m), 8. 30–8. 35 (1H, m), 8. 61 (1H, s), 8. 93 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 9. 31 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 539 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例223] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

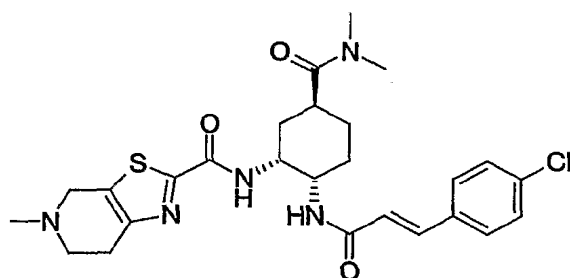


参考例252で得た化合物(220mg)をメタノール(10ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(180mg)を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下で濃縮した。残さをN, N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、参考例306で得た化合物(108mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(78mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(196mg)を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残さに塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:3)により精製し、淡黄色泡状物質を得た。この泡状物質を塩化メチレン(2ml)に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(363 $\mu$ l)を加えた。溶液を減圧下で濃縮した後、残さにジエチルエーテルを加え、析出した沈殿物をろ取し、標題化合物(175mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40–1.52 (1H, m), 1.55–1.96 (5H, m), 2.78 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.01–3.12 (1H, m), 3.13–3.28 (2H, m), 3.40–3.85 (2H, m), 3.92–4.00 (1H, m), 4.35–4.80 (3H, m), 4.84 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 4.89 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, s), 6.98 (1H, dd,  $J=8.1, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  : 558 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例224] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (E) - 3 - (4-クロロフェニル) - 2-プロペノイル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩



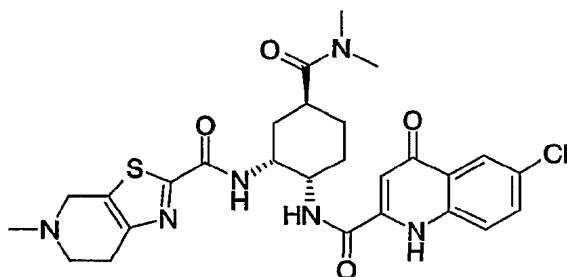
実施例219と同様の方法で、参考例307で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.35–1.55 (1H, m), 1.55–1.90 (4H, m), 2.79 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.05–3.30 (3H, m), 3.40–3.55 (1H, m), 3.60–3.75 (1H, m), 3.93–4.03 (2H, m),

4. 35–4. 50 (1H, m), 4. 50–4. 60 (1H, m), 4. 60–4. 75 (1H, m), 6. 65 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 7. 35 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 7. 44 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7. 55 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8. 03 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8. 34 (1H, br. s), 11. 25–11. 70 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 530 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

【実施例225】 6-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-カルボキサミド 塩酸塩



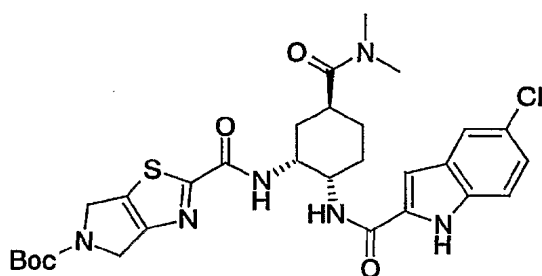
実施例5と同様の方法で、参考例253で得た化合物と参考例309で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 43–1. 60 (1H, m), 1. 65–2. 10 (3H, m), 2. 79 (3H, s), 2. 92 (3H, s), 2. 99 (3H, s), 3. 05–3. 20 (2H, m), 3. 20–3. 80 (5H, m), 4. 08–4. 20 (1H, m), 4. 35–4. 50 (1H, m), 4. 60–4. 70 (1H, m), 4. 70 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6. 77 (1H, br. s), 7. 73 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7. 94 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7. 97 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8. 54 (1H, br. s), 8. 80–9. 00 (1H, m), 11. 20 (1H,

b r. d), 12.06 (1H, b r. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 571 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例226] 2-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル]アミノ)カルボニル]-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-5-カルボン酸 tert-ブチル エステル



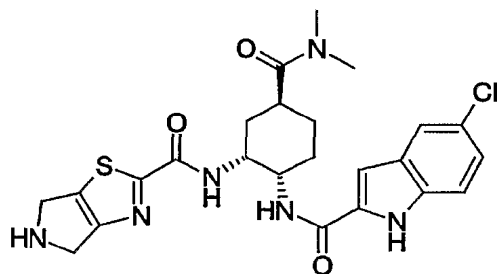
1) 参考例310で得た化合物(1.46g)を塩化メチレン(10ml)に溶解し、室温で塩酸エタノール溶液(10ml)を加えて1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去しエタノールを加えて濃縮し、残さにジイソプロピルエーテルを加えて固化して濾取し、N-{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-クロロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩を得た。

2) これを室温でN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、参考例406で得た化合物(1.31g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(640mg)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(1.36g)を加え、3日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:19)を用いて精製し、標題化合物(1.22g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 1.70–2.40 (6H, m), 2.80–3.20 (7H, m), 4.15–4.25 (1H, m), 4.55–4.80 (5H, m), 6.83 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.40–7.50 (1H, m), 7.61 (1H, br. s), 7.72–7.80 (1H, m), 9.41 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 615 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例227] 5-クロロ-N-{(1S, 2R, 4S)-2-[[ (5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ]-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

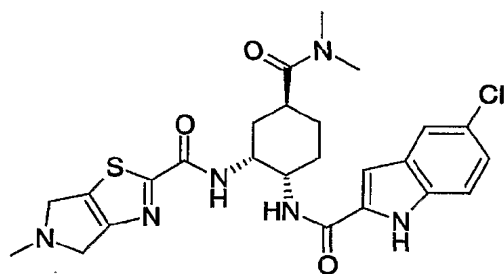


実施例226で得た化合物(1.22 g)を塩化メチレン(5 ml)に溶解し、室温で塩酸エタノール溶液(10 ml)を加えて1時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:9)で精製し、標題化合物の遊離塩基(636 mg)を無色ガラス状固体として得た。この遊離塩基(200 mg)を1規定塩酸エタノール溶液(1 ml)に溶解し、濃縮後酢酸エチルエステルを加えて固化し、得られた無色粉末を濾取、乾燥して標題化合物(195 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.70–1.90 (3H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.98–3.15 (1H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.44 (2H, br. s), 4.58 (3H, br. s), 7.05 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.45–10.65 (2H, br), 11.78 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 515 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例228] 5-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



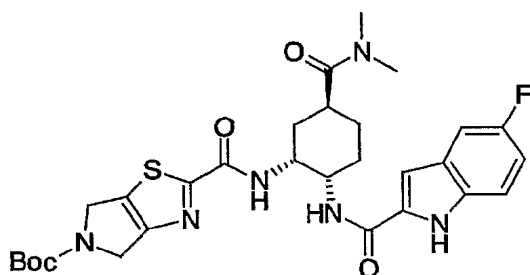
実施例18と同様の方法で、実施例227で得た化合物とホルマリンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.90 (3H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.98–3.06 (1H, m), 3.06 (3H, s), 4.05–4.20 (1H, m), 4.30–5.00 (5H, br.

s), 7.04 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.1$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 11.78 (1H, br. s), 12.14 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 529 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例229] 2- { [ ( (1R, 2S, 5S) -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) アミノ] カルボニル} -4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-5-カルボン酸 tert-ブチル エステル



実施例226と同様の方法により、参考例311で得た化合物と参考例406で得た化合物から標題化合物を得た。

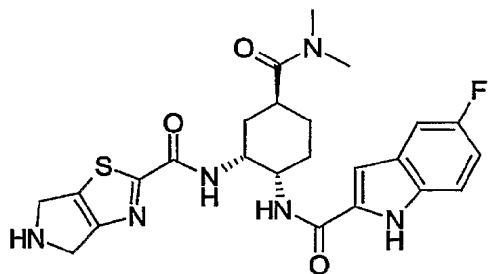
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 1.60-2.40 (6H, m), 2.80-3.20 (7H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.55-4.80 (5H, m), 6.84-6.87 (1H, m), 7.01 (1H, dt,  $J=2.4, 9.1$  Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.34 (1H, dd,  $J=9.1, 4.3$  Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 9.37-9.45 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 599 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例230] N- { ( (1S, 2R, 4S) -2- [ [ (5, 6-ジヒドロ-



4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ]-4-  
 -[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-フルオロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

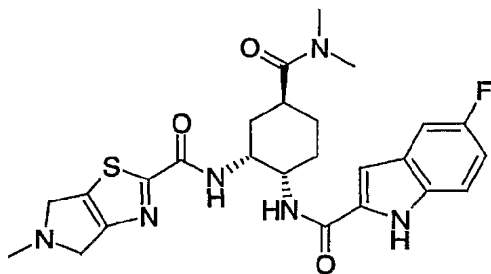


実施例 227 と同様の方法で、実施例 229 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.90 (3H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.98–3.15 (1H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.35–4.50 (2H, m), 4.58 (3H, br. s), 6.97–7.10 (2H, m), 7.35–7.47 (2H, m), 8.34 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 10.53 (2H, br. s), 11.68 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 499 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 231] N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

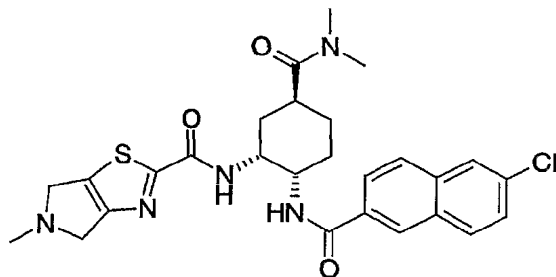


実施例 18 と同様の方法で、実施例 230 で得た化合物とホルマリリンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.90 (3H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.90–3.20 (7H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.30–5.00 (5H, br. s), 6.95–7.10 (2H, m), 7.35–7.50 (2H, m), 8.33 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.67 (1H, br. s), 12.37 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 513 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 232] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[(6-クロロ-2-ナフトイル)アミノ]-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-カルボキサミド 塩酸塩

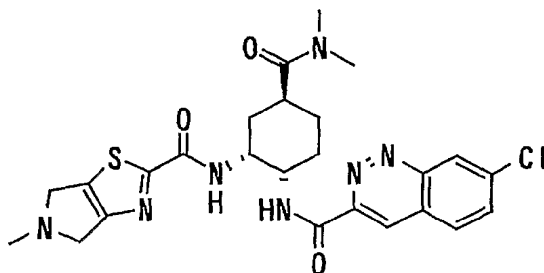


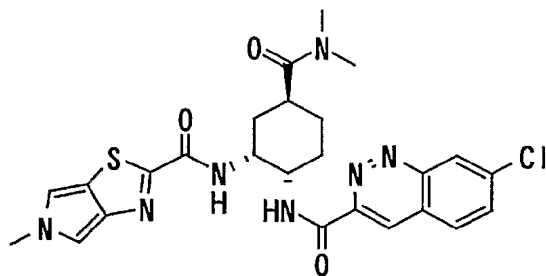
実施例 2 2 6 と同様の方法により、参考例 2 9 4 で得た化合物と参考例 2 9 3 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 4 8 – 1. 5 6 (1H, m), 1. 7 1 – 1. 8 4 (3H, m), 1. 9 5 – 2. 0 4 (2H, m), 2. 8 1 (3H, s), 3. 0 0 (3H, s), 3. 0 2 (3H, s), 3. 0 6 – 3. 1 5 (2H, m), 4. 1 3 – 4. 1 4 (1H, m), 4. 5 2 – 4. 6 3 (4H, m), 7. 6 0 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 8 7 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 9 6 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8. 0 1 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8. 1 0 (1H, s), 8. 3 2 (1H, s), 8. 4 5 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8. 5 1 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 540 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 2 3 3] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩および7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド





参考例 299 で得た化合物 (330 mg) のジオキサン (3.0 ml) - 塩化メチレン (3.0 ml) 混合懸濁液に、4 規定塩酸ジオキサン溶液 (3.0 ml) を加え室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、得られた白色粉末を N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解し、参考例 293 で得た化合物 (172 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (130 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (192 mg) を加え、室温で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=20：1) で精製した。得られた高極性の主生成物のエタノール (4.0 ml) に溶液に、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.35 ml) を加え、溶媒を減圧下で留去した。残さにエタノールおよびジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩 (184 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.50-1.65 (1H, m), 1.70-1.90 (3H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.90-3.05 (1H, m), 2.9

6 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.28–4.37 (1H, m), 4.40–4.95 (5H, br), 8.02 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.97 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 9.43–9.57 (1H, br), 11.75–11.95 (0.5H, br), 12.35–11.55 (0.5H, br).

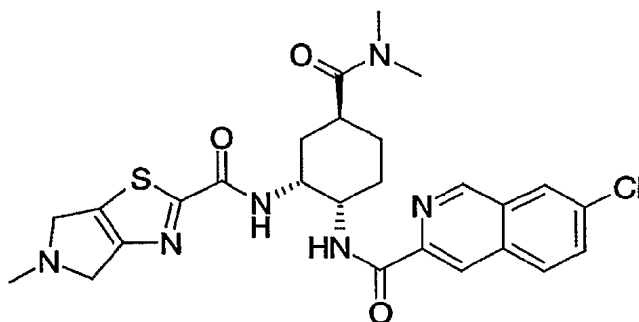
MS (FAB)  $m/z$ : 542 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

また、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製において低極性の副生成物として、7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド (98mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.90–2.25 (6H, m), 2.85–3.00 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.43–4.54 (1H, m), 4.86–4.95 (1H, m), 6.70 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 540 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例234] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩



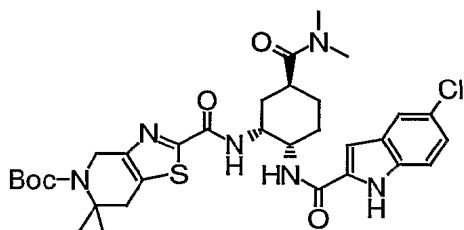
参考例 146 で得た化合物 (500 mg) を塩酸エタノール溶液 (5 ml) に溶かし、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さを N, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) に溶解し、参考例 293 で得た化合物 (299 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (71 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (403 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した後、水層から塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=93:7) により精製し、標題化合物の遊離塩基 (260 mg) を淡黄色固体として得た。これを塩化メチレンに溶かし、1 規定塩酸エタノール溶液 (961  $\mu$ l) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残さに少量のメタノールを加え、ジエチルエーテルを滴下し、生じた沈殿をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (260 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.47–1.56 (1H, m), 1.71–1.75 (3H, m), 1.95–1.99 (1H, m), 2.12–2.15 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98 (1H, br. s), 3.05 (3H, s), 4.19–4.22 (1H, m), 4.44–4.52 (3H, m), 4.74–4.88 (2H, m), 7.87 (1

H, dd,  $J=8.8, 1.7\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, s), 8.90–8.92 (2H, m), 9.30 (1H, s), 12.65–12.75 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 541 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例235] 2-[({(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}アミノ)カルボニル]-6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル エステル



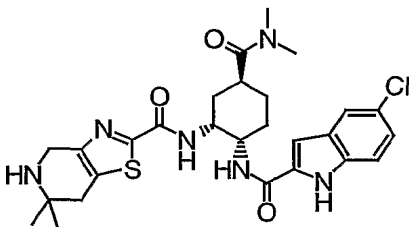
アルゴン雰囲気下、参考例316で得た化合物(95.4mg)をジエチルエーテル(1ml)に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$ でtert-ブチルリチウム(1.60規定ペンタン溶液、 $244\mu\text{l}$ )を滴下した。 $-78^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した後、炭酸ガスを10分間吹き込んだ。室温まで昇温し、反応液を減圧下で濃縮した後、残さをN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、参考例432で得た化合物(178mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(48.0mg)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(136mg)を順次加えて室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残さをシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝１：１９）で精製し、標題化合物（１４０ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．５０（９Ｈ，ｓ），１．５２（３Ｈ，ｓ），  
 １．５４（３Ｈ，ｓ），１．７０－２．１０（４Ｈ，ｍ），２．１５－２．４５  
 （２Ｈ，ｍ），２．８０－３．２０（９Ｈ，ｍ），４．１０－４．２５（１Ｈ，  
 ｂｒ），４．６０－４．７５（３Ｈ，ｍ），６．８５（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），７．  
 ２１（１Ｈ，ｄｄ， $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$ ），７．３４（１Ｈ，ｄ， $J=8.8\text{ Hz}$ ），  
 ７．４８（１Ｈ，ｄ， $J=7.3\text{ Hz}$ ），７．６１－７．６３（１Ｈ，  
 ｍ），７．８９（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），９．２７（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）．

$\text{MS (ESI)} m/z$  : ６５７ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ．

〔実施例２３６〕  $\text{N-}\{(1\text{R}, 2\text{S}, 5\text{S})-2-\{[(5\text{-クロロインドール}-2\text{-イル})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}-5-[(\text{ジメチルアミノ})\text{カルボニル}]\text{シクロヘキシル}\}-6, 6\text{-ジメチル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチアゾロ}[4, 5\text{-c}]\text{ピリジン}-2\text{-カルボキサミド}$  塩酸塩



実施例２２７と同様の方法により、実施例２３５で得た化合物から標題化合物を得た。

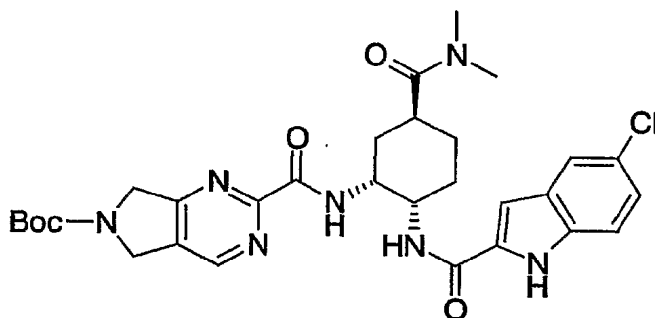
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : １．４０（６Ｈ，ｓ），１．４５－１．６０  
 （１Ｈ，ｍ），１．７０－２．０５（５Ｈ，ｍ），２．８１（３Ｈ，ｓ），２．  
 ９５－３．１５（６Ｈ，ｍ），４．０５－４．２０（１Ｈ，ｂｒ），４．２５－  
 ４．４５（２Ｈ，ｍ），４．５５－４．６５（１Ｈ，ｍ），７．０６（１Ｈ，ｄ，  
 $J=1.7\text{ Hz}$ ），７．１７（１Ｈ，ｄｄ， $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ），７．４



2 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.34–8.39 (2H, m), 9.77 (1H, br. s), 9.84 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 557 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例237] 2-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル]アミノ)カルボニル]-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル



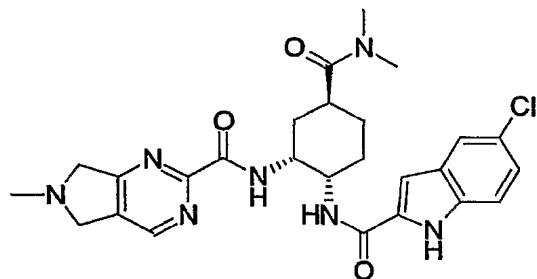
参考例50で得た化合物 (1.27 g) をテトラヒドロフラン (48 ml) に溶解し、水酸化リチウム (117 mg)、水 (6.0 ml) を加え室温で4.5時間攪拌した。反応液を減圧下で乾固し、粗製のカルボン酸 リチウム塩 (1.24 g) を得た後、実施例226の2)と同様の方法で、参考例432で得た化合物とを縮合して標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50–1.70 (1H, m), 1.54 (9H, s), 1.80–2.10 (3H, m), 2.25–2.50 (2H, m), 2.85–2.95 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.14 (3H, s), 4.15–4.25 (1H, m), 4.65–4.75 (1H, m), 4.80–4.90 (4H, m), 6.97 (1H, s), 7.15–7.25 (1H, m), 7.30–7.40 (1H, m), 7.60–7.65 (1H, m),

8. 15–8. 25 (1H, m), 8. 40–8. 45 (1H, m), 8. 75–8. 85 (1H, m), 9. 40–9. 45 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 611 (M+H) +.

[実施例238] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-6-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d] ピリミジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

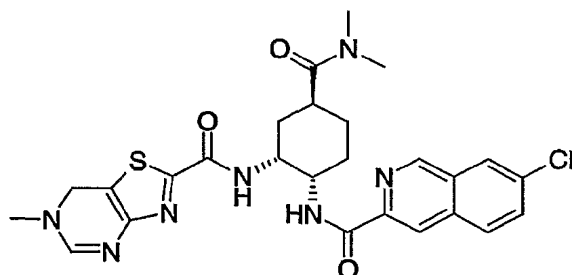


実施例237で得た化合物 (367mg) を塩化メチレン (10ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (10ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で乾固して得た粗生成物とホルマリンから、実施例18に記載された方法と同様にして標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 50–1. 60 (1H, m), 1. 65–2. 10 (5H, m), 2. 81 (3H, s), 2. 90–3. 00 (1H, m), 2. 96 (3H, s), 3. 05 (3H, s), 4. 10–4. 20 (1H, m), 4. 55–4. 65 (1H, m), 4. 65–4. 90 (4H, br), 7. 06 (1H, s), 7. 15 (1H, dd, J=8. 7, 2. 1Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 66 (1H, d, J=1. 7Hz), 8. 35–8. 45 (1H, m), 8. 57 (1H, d, J=8. 1Hz), 9. 00 (1H, s), 11. 80 (1H, s), 11. 90–12. 20 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例239] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(6-メチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩

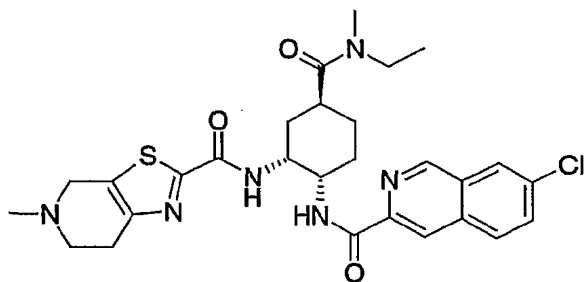


実施例49と同様の方法で、参考例146で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例322で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.50-1.60 (1H, m), 1.70-1.90 (3H, m), 1.90-2.15 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.90-3.05 (1H, m), 3.26 (3H, s), 4.20-4.55 (2H, m), 5.00 (2H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.37 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.94 (1H, d, J=8.1 Hz), 9.32 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 554 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例240] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩

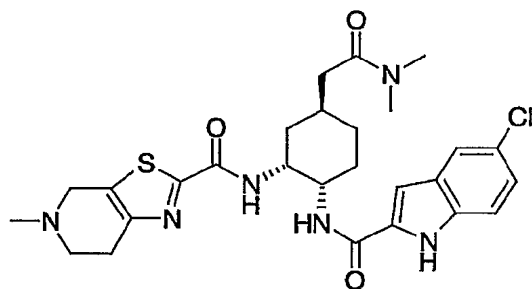


実施例 2 と同様の方法により、参考例 3 2 5 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.98, 1.04 (3H, each t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.52–1.60 (1H, m), 1.74–1.77 (3H, m), 1.96–2.05 (1H, m), 2.15–2.18 (1H, m), 2.77–2.93 (8H, m), 3.17–3.32 (3H, m), 3.49 (1H, br. s), 4.22 (1H, br. s), 4.41–4.45 (1H, m), 4.51 (1H, br. s), 4.69–4.72 (1H, m), 7.89 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.91–8.98 (2H, m), 9.32 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 11.39, 11.53 (1H, each m).

MS (FAB)  $m/z$ : 569 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 4 1] N- { (1R\*, 2S\*, 5S\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

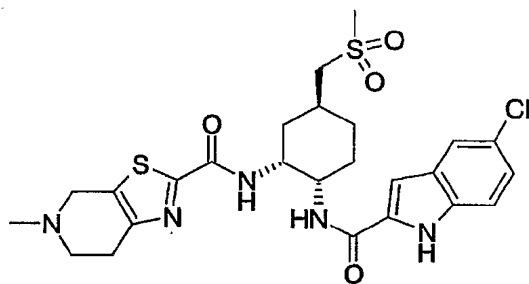


実施例 2 と同様の方法により、参考例 3 3 6 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 13–1. 22 (1H, m), 1. 40–1. 46 (1H, m), 1. 68–1. 99 (5H, m), 2. 18–2. 29 (2H, m), 2. 80 (3H, s), 2. 92 (3H, s), 2. 96 (3H, s), 3. 22 (2H, br. s), 3. 49 (1H, br. s), 3. 70 (1H, br. s), 4. 09–4. 16 (1H, m), 4. 42–4. 46 (2H, m), 4. 67 (1H, br. s), 7. 03 (1H, s), 7. 16 (1H, dd,  $J=8.5, 1.5\text{ Hz}$ ), 7. 42 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 67 (1H, s), 8. 01 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8. 40 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11. 35–11. 58 (1H, m), 11. 76 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 557 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

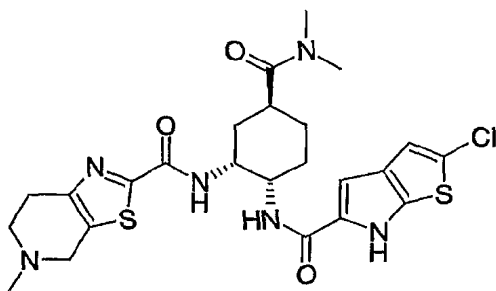
[実施例 2 4 2] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [ (メチルスルホニル) メチル] シクロヘキシル } - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 219 と同様の方法で参考例 340 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.40 (1H, m), 1.55–1.62 (1H, m), 1.70–1.76 (1H, m), 1.88–1.94 (1H, m), 2.03–2.07 (1H, m), 2.13–2.17 (1H, m), 2.30–2.33 (1H, m), 2.43–3.48 (10H, m), 3.60–3.73 (2H, m), 4.11–4.16 (1H, m), 4.40–4.42 (2H, m), 4.68–4.73 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.78 (1H, br. s).  
 MS (ESI)  $m/z$ : 564 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 243] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

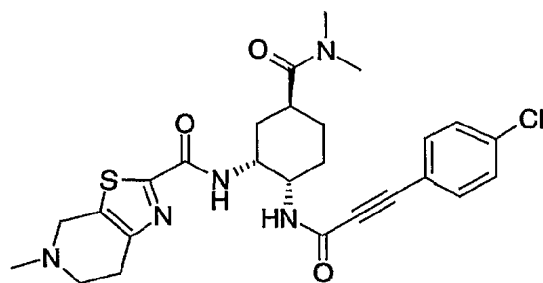


実施例 2 2 3 と同様の方法で、参考例 2 5 2 で得た化合物を接触還元した後、参考例 3 4 5 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 5 6–1. 6 6 (1H, m), 1. 7 6–1. 9 3 (2H, m), 2. 0 2–2. 0 6 (1H, m), 2. 1 9–2. 2 6 (1H, m), 2. 3 0–2. 3 4 (1H, m), 2. 5 2 (3H, s), 2. 7 9–2. 8 8 (3H, m), 2. 9 1–2. 9 4 (2H, m), 2. 9 6 (3H, s), 3. 0 9 (3H, s), 3. 6 9–3. 7 7 (2H, m), 4. 1 3–4. 1 9 (1H, m), 4. 5 8–4. 6 1 (1H, m), 6. 7 2 (1H, s), 6. 8 4 (1H, s), 7. 5 0 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7. 6 0 (1H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 10. 5 4 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 549 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 4 4] N- { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - プロピノイル ] アミノ } - 5 - [ ( ジメチルアミノ ) カルボニル ] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩



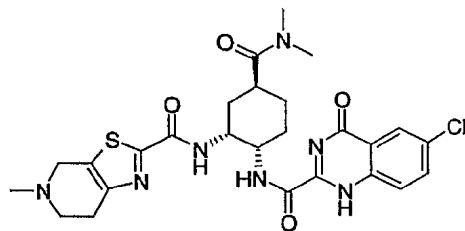
実施例 2 2 3 と同様の方法で、参考例 2 5 2 で得た化合物を接触還元した後、参考例 3 4 7 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 3 8 – 1. 5 0 (1 H, m) , 1. 5 8 – 1. 9 2 (4 H, m) , 2. 7 8 (3 H, s) , 2. 9 0 (3 H, s) , 2. 9 7 (3 H, s) , 3. 0 1 – 3. 2 4 (3 H, m) , 3. 2 6 – 3. 8 0 (2 H, m) , 3. 9 0 – 3. 9 8 (1 H, m) , 4. 3 0 – 4. 7 8 (3 H, m) , 7. 5 1 (1 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 7. 5 7 (1 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 8. 3 4 (1 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 8. 8 3 (1 H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ) .

MS (FAB)  $m/z$  : 5 2 8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 4 5] 6-クロロ-N-( (1 S, 2 R, 4 S) -4- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-カルボキサミド 塩酸塩



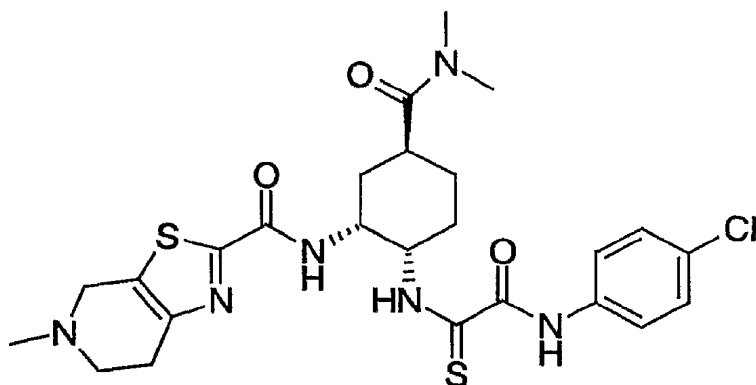


実施例 2 2 3 と同様の方法で、参考例 2 5 2 で得た化合物を接触還元した後、参考例 3 4 9 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 4 5–1. 6 0 (1H, m), 1. 7 0–1. 9 0 (3H, m), 1. 9 0–2. 2 0 (3H, m), 2. 8 0 (3H, s), 2. 9 3 (3H, s), 2. 9 7 (3H, s), 2. 9 8–3. 8 0 (4H, m), 4. 0 5–4. 2 0 (2H, m), 4. 3 5–4. 8 0 (3H, m), 7. 6 3 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7. 9 0 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8. 7 5–9. 0 0 (2H, m), 11. 0 0–11. 5 0 (1H, br), 12. 5 3 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 573 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 4 6] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [2 - (4-クロロアニリノ) - 2-オキソエタンチオイル] アミノ} - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

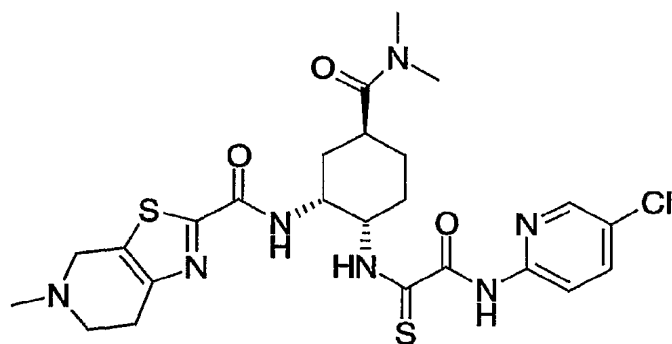


参考例 253 で得た化合物 (184 mg) と参考例 351 で得た化合物 (150 mg) とをメタノール (1 ml) - 塩化メチレン (4 ml) に溶解し、150℃で加熱攪拌し、溶媒を留去後 5 分間加熱を継続した。放冷後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール＝24：1) で精製して標題化合物 (59 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.65–1.90 (2H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.20–2.30 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.75–2.95 (5H, m), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.68 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 3.75 (1H, d,  $J=15.7\text{ Hz}$ ), 4.45–4.60 (1H, m), 4.80–4.85 (1H, m), 7.31 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.99 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 10.15 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 563 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 247] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソエタンチオイル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

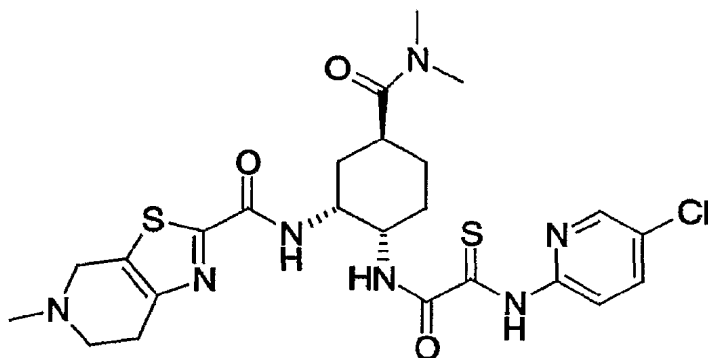


参考例 253 で得た化合物 (184mg) と参考例 353 で得た化合物 (150mg) とをメタノール (0.3ml) - 塩化メチレン (0.3ml) に溶解し、150℃で加熱攪拌し、溶媒を留去後5分間加熱を継続した。放冷後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=24：1) で精製して標題化合物 (52mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.60–2.00 (3H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.80–2.95 (5H, m), 2.96 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.70 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 3.75 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 4.45–4.60 (1H, m), 4.75–4.85 (1H, m), 7.45 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 10.06 (1H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 10.56 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 564 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 248] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-チオキソアセチル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

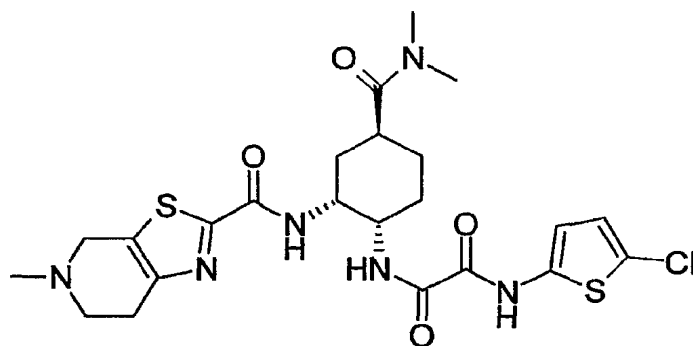


参考例 355 で得た化合物 (72 mg) と 2-アミノ-5-クロロピリジン (100 mg) とをメタノール (0.2 ml) - 塩化メチレン (0.2 ml) に溶解し、150℃で加熱攪拌し、溶媒を留去後 8 分間加熱した。放冷後、生成物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 23 : 2) で精製して標題化合物 (4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.60–2.00 (3H, m), 2.00–2.20 (3H, m), 2.53 (3H, s), 2.75–3.00 (5H, m), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.65–3.80 (2H, m), 4.05–4.15 (1H, m), 4.70–4.80 (1H, m), 7.28 (1H, d), 7.43 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 9.05 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 11.56 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 564 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 249]  $\text{N}^1$ -(5-クロロ-2-チエニル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[ (ジメチルアミノ) カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

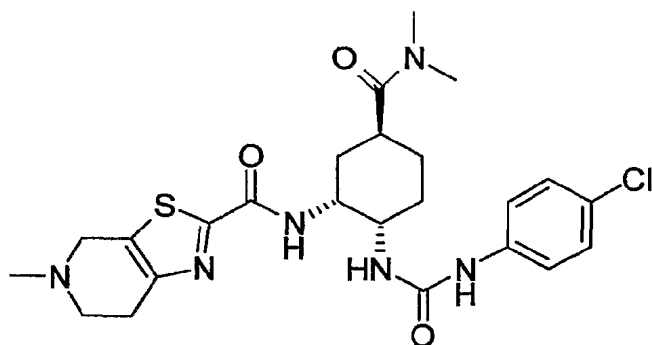


実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 356 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.55 (1H, m), 1.60–1.85 (3H, m), 1.90–2.15 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.90–3.15 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.15–3.30 (2H, m), 3.50–3.80 (2H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.35–4.90 (3H, m), 6.90 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.13 (1H, br. s), 11.21 (1H, br. s), 12.32 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 553 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 250] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{{[4-クロロアニリノ]カルボニル}アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

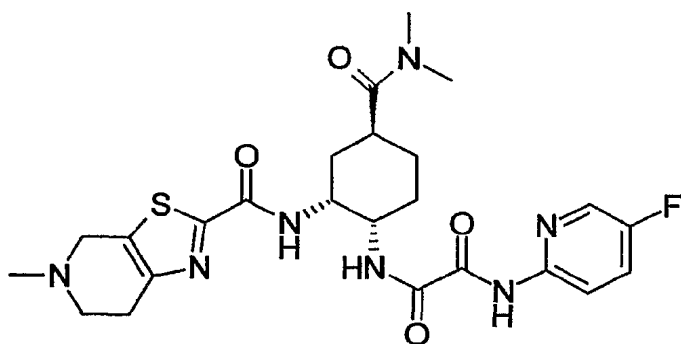


参考例 253 で得た化合物 (183 mg) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に  
イソシアン酸 4-クロロフェニル エステル (76.8 mg) を加え、室温下  
24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (塩化メチレン：メタノール=20：1→10：1) で精製し、溶媒を留  
去した。残渣をエタノール (2 ml) 及び塩化メチレン (2 ml) に溶解し、1  
規定塩酸エタノール溶液 (0.4 ml) を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応  
液を減圧下濃縮し、残渣をジエチルエーテルで固化し、標題化合物 (160 mg  
) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (1H, m), 1.60  
–1.90 (5H, m), 2.79 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.  
00 (3H, s), 3.10–3.60 (4H, m), 3.60–3.90 (2  
H, m), 4.35–4.80 (3H, m), 6.26 (1H, br. s), 7.  
23 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ),  
8.53 (1H, br. s), 8.72 (1H, br. s), 11.35, 11.  
67 (total 1H, each s).

MS (ESI)  $m/z$ : 519 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 251]  $\text{N}^1$ -( (1S, 2R, 4S) -4- [ (ジメチルアミノ) カル  
ボニル] -2- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5,  
4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - $\text{N}^2$ -(  
5-フルオロピリジン-2-イル) エタンジアミド 塩酸塩

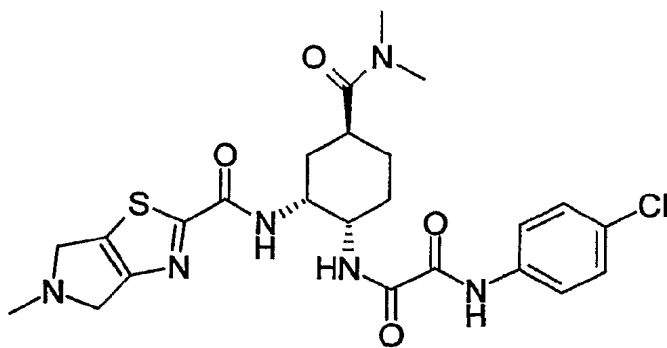


実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 357 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.47–1.53 (1H, m), 1.68–1.75 (3H, m), 1.99–2.10 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.80–3.00 (1H, m), 2.95 (6H, s), 3.18–3.21 (2H, m), 3.40–3.80 (2H, m), 3.87–4.82 (4H, m), 7.82–7.85 (1H, m), 8.01–8.05 (1H, m), 8.40 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.71 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 9.13 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 10.27 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 532 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

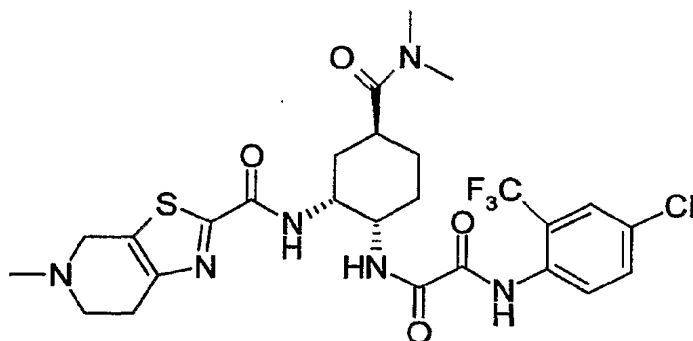
[実施例 252]  $\text{N}^1$ –(4–クロロフェニル)– $\text{N}^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–5, 6–ジヒドロ–4H–ピロロ[3, 4–d]チアゾール–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



実施例 191 と同様にして、参考例 242 で得た化合物と参考例 272 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.47–1.51 (1H, m), 1.69–1.75 (3H, m), 1.98–2.05 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98–3.04 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.40–4.61 (6H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.76 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.95 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 10.79 (1H, s).  
 $\text{MS (FAB)} m/z$ : 533 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 253]  $\text{N}^1$ –[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]– $\text{N}^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



参考例 359 で得た化合物 (269 mg) のクロロホルム溶液 (10 ml) に

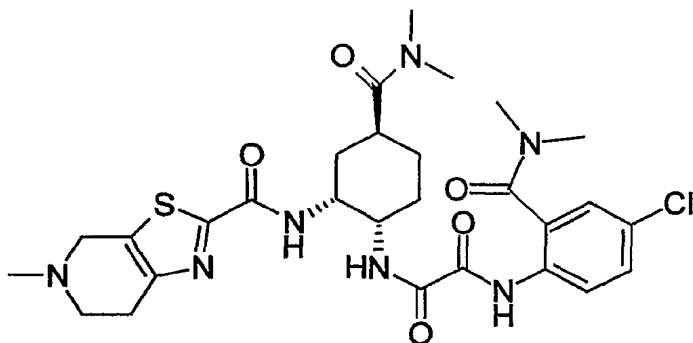


塩化チオニル（1 ml）を加え、75℃で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し乾燥した。これに氷冷下で、参考例253で得た化合物（286 mg）の塩化メチレン溶液（7 ml）、ピリジン（3 ml）を加え、室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 ml）を加え分液操作の後、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）およびLH-20カラムクロマトグラフィー（分子ふるい、メタノール）に付し、標題化合物の遊離塩基（90 mg）を淡黄色非晶質固体として得た。これに塩化メチレン（5 ml）、エタノール（5 ml）、1規定塩酸エタノール溶液（1 ml）を加え、減圧下で留去・乾燥し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.41–1.55 (1H, m), 1.59–1.80 (3H, m), 1.98–2.13 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.91 (6H, s), 3.12–3.26 (2H, m), 3.30–3.58 (2H, m), 3.60–3.78 (1H, m), 3.94–4.04 (1H, m), 4.35–4.63 (2H, m), 4.64–4.80 (1H, m), 7.73–7.82 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.68–8.73 (1H, m), 9.18 (1H, br. s), 10.31 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 615 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例254]  $\text{N}^1$ -{4-クロロ-2-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] フェニル} - $\text{N}^2$ - ( (1S, 2R, 4S) -4-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2-{ [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

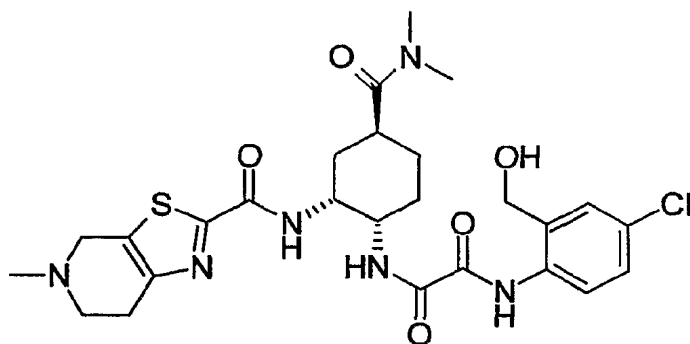


実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 362 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42–1.56 (1H, m), 1.59–1.82 (3H, m), 1.98–2.14 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.10–3.30 (4H, m), 3.62–3.79 (1H, m), 3.92–4.01 (1H, m), 4.34–4.50 (2H, m), 4.66–4.79 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=2.4, 8.5\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, br), 9.10–9.24 (1H, m), 10.52 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 618 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 255]  $\text{N}^1$ -[4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[ (ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

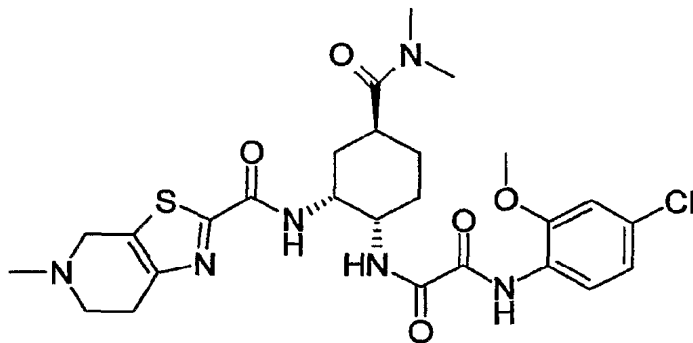


実施例 199 に記載した方法と同様にして、参考例 270 で得た化合物と 4-クロロ-2-ヒドロキシメチルアニリンを縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42–1.57 (1H, m), 1.58–1.81 (3H, m), 1.98–2.14 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.93 (6H, s), 3.12–3.58 (4H, m), 3.67–3.80 (1H, m), 3.94–4.04 (1H, m), 4.37–4.50 (1.5H, m), 4.55 (2H, s), 4.67–4.80 (1H, m), 5.77–5.92 (0.5H, m), 7.37 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.74–8.81 (1H, m), 9.03–9.19 (1H, m), 10.79 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 577 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 256]  $N^1$ -(4-クロロ-2-メトキシフェニル)- $N^2$ -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

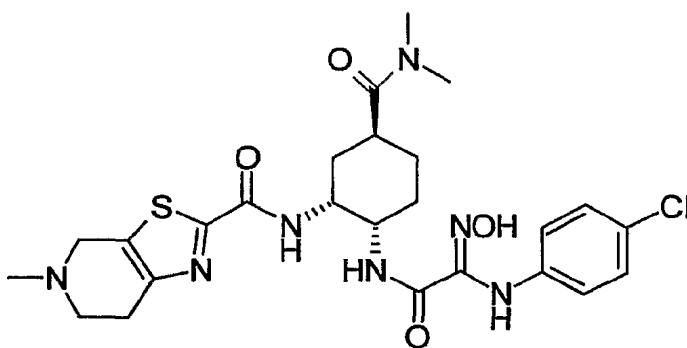


実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 364 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40–1.55 (1H, m), 1.58–1.79 (3H, m), 1.94–2.11 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.92 (6H, s), 3.05–3.55 (4H, m), 3.65–3.75 (1H, br), 3.90 (3H, s), 3.91–4.00 (1H, m), 4.36–4.47 (2H, br), 4.65–4.77 (1H, br), 7.04 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.65–8.80 (1H, br), 9.10–9.25 (1H, br), 9.74 (1H, s), 11.10–11.35 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$  : 577 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 257] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [2 - (4-クロロアニリノ) - 2 - (ヒドロキシイミノ) アセチル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩

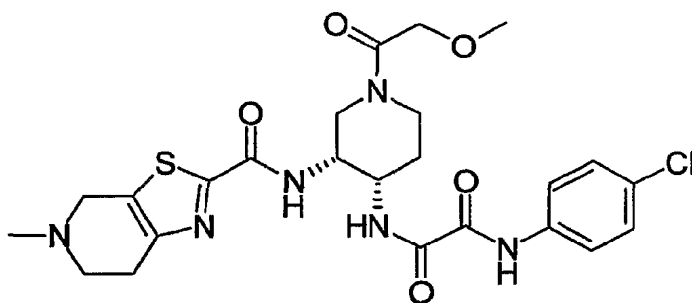


実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 3 6 6 で得た化合物を塩酸処理により脱保護後、参考例 1 0 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 41–1. 53 (1H, m), 1. 57–1. 77 (3H, m), 1. 88–2. 04 (2H, m), 2. 77 (3H, s), 2. 91 (6H, s), 3. 00–3. 60 (4H, m), 3. 65–3. 74 (1H, br), 3. 87–3. 96 (1H, m), 4. 37–4. 48 (2H, m), 4. 66–4. 76 (1H, m), 6. 70 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 04 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 10 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8. 40–8. 53 (2H, m), 8. 57–8. 66 (1H, m), 10. 66–10. 76 (1H, br), 10. 30–10. 47 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 562 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 2 5 8]  $\text{N}^1$ -(4-クロロフェニル)- $\text{N}^2$ -( (3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩

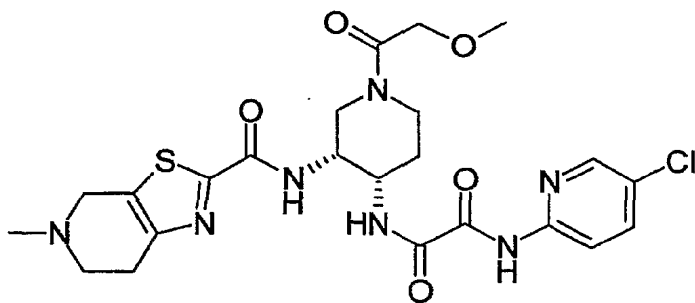


実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 3 6 7 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 1 0 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 6 0 – 1. 7 2 (1 H, m) , 1. 9 9 – 2. 2 2 (1 H, m) , 2. 9 0 (3 H, s) , 3. 0 3 – 4. 8 0 (1 7 H, m) , 7. 4 0 (2 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 7. 8 3 (2 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 8. 5 6 – 8. 7 3 (1 H, b r) , 9. 1 4 – 9. 3 3 (1 H, b r) , 10. 8 3 (1 H, s) , 11. 2 0 – 11. 5 5 (1 H, b r) .

$\text{MS (ESI)} m/z$  : 5 4 9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 5 9]  $\text{N}^1$  – (5 – クロロピリジン – 2 – イル) –  $\text{N}^2$  – ( (3 R, 4 S) – 1 – (2 – メトキシアセチル) – 3 – { [ (5 – メチル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロチアゾロ [5, 4 – c] ピリジン – 2 – イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン – 4 – イル) エタンジアミド 塩酸塩



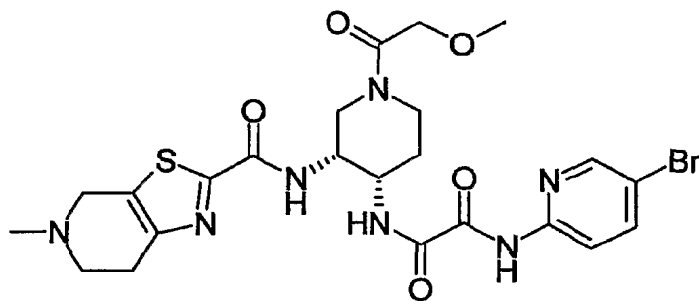
実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 3 6 8 で得た化合物を塩酸

処理により脱保護し、参考例 10 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.60–1.72 (1H, m), 1.98–2.20 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–4.77 (17H, m), 7.20–7.35 (0.8H, br), 7.48–7.56 (0.2H, br), 7.94–8.07 (1H, br), 8.40–8.70 (1H, br), 8.48–8.70 (1H, br), 9.23–9.45 (1H, br), 10.21–10.35 (1H, br), 11.30–11.70 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 550 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 260]  $N^1$ -(5-ブロモピリジン-2-イル)- $N^2$ -( (3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩



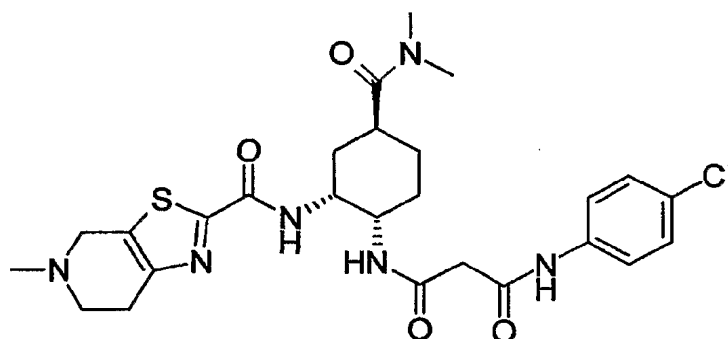
実施例 214 に記載した方法と同様にして、参考例 369 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 10 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.60–1.73 (1H, m), 1.97–2.20 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.03–3.52 (7H,

m), 3.64–4.07 (5H, m), 4.10–4.50 (4H, m), 4.65–4.78 (1H, m), 7.28–7.35 (0.2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.11 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.55–8.67 (1H, m), 9.22–9.41 (1H, m), 10.20–10.31 (0.8H, m), 11.25–11.70 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 594 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例261] N<sup>1</sup>–(4–クロロフェニル)–N<sup>3</sup>–((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)マロンアミド 塩酸塩



実施例5に記載した方法と同様にして、参考例371で得た化合物と参考例253で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

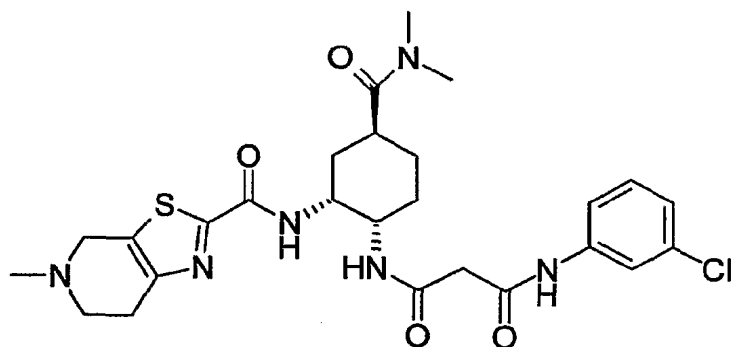
<sup>1</sup>H–NMR (DMSO–d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.32–1.50 (1H, m), 1.55–1.87 (5H, m), 2.78 (3H, m), 2.92 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.99–3.00 (1H, m), 3.05–3.50 (5H, m), 3.65–3.75 (1H, m), 3.80–3.92 (1H, m), 4.35–4.45 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 4.65–4.80 (1H, m), 7.34 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.00–8.10 (1H, m), 8.30–8.



4.0 (1H, m), 10.29 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 12.40 (1H, br. s)

MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 262] N<sup>1</sup>-(3-クロロフェニル)-N<sup>3</sup>-( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)マロンアミド 塩酸塩

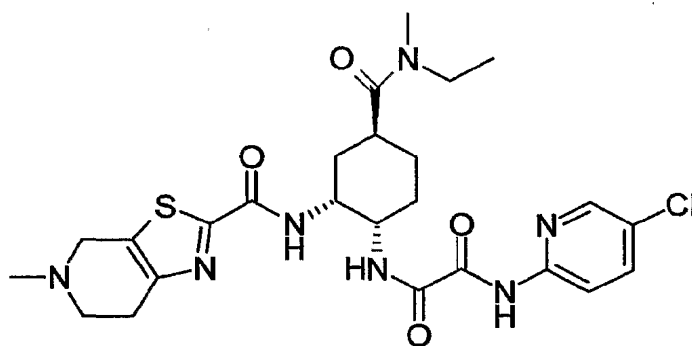


実施例 5 に記載した方法と同様にして、参考例 373 で得た化合物と参考例 253 で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.32-1.50 (1H, m), 1.55-1.90 (5H, m), 2.77 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.99-3.00 (1H, m), 3.05-3.50 (5H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.79 (1H, s), 8.00-8.10 (1H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 10.28 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 11.67 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 263] N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



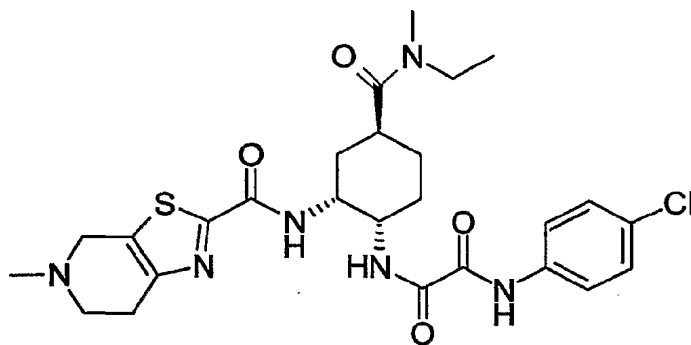
参考例 404 で得た化合物 (0.33 g) のエタノール (20 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (0.3 g) を加え、水素雰囲気下 24 時間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣 (0.37 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、室温で参考例 266 で得た化合物 (0.3 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (0.2 g)、および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.37 g) を順次加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をクロロホルム-メタノール (9:1) からなる混合溶媒で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=95:5) にて分離、精製し、目的とする画分を濃縮した。得られた残渣に 1 規定塩酸エタノール溶液を加え塩酸塩とした後、メタノールとジエチルエーテルからなる混合溶媒から再結晶し、標題化合物 (0.28 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.95 (1.5H, t, J=6.9 Hz), 1.42 (1.5H, t, J=6.9 Hz), 1.40-1.52 (1H, m),

1. 60–1. 78 (3H, m), 1. 92–2. 11 (2H, m), 2. 74 (3H, s), 2. 90 (3H, s), 3. 10–3. 38 (5H, m), 3. 40–3. 52 (1H, m), 3. 68–3. 70 (1H, m), 3. 96–4. 05 (1H, m), 4. 41 (2H, s), 4. 70 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 8. 00–8. 01 (2H, m), 8. 44 (1H, s), 8. 71 (1H, dd,  $J=10.1, 2.2$  Hz), 9. 14 (0. 5H, d,  $J=7.8$  Hz), 9. 22 (0. 5H, d,  $J=8.3$  Hz), 10. 24 (0. 5H, s), 10. 28 (0. 5H, s), 11. 48 (1H, br. s), 11. 61 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 562 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例264]  $N^1$ –(4–クロロフェニル)– $N^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



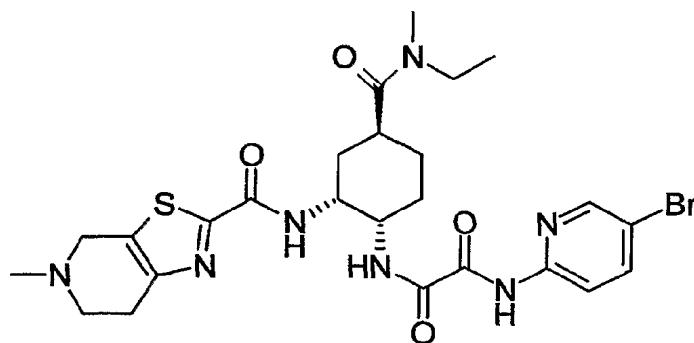
実施例263に記載した方法と同様にして、参考例404で得た化合物をアミンへと変換後、参考例374で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0. 97 (1. 5H, t,  $J=6.9$  Hz), 1. 04 (1. 5H, t,  $J=6.9$  Hz), 1. 40–1. 60 (1H, m), 1. 60–1. 80 (3H, m), 1. 92–2. 11 (2H, m), 2. 74

(3H, s), 2.89 (3H, s), 3.10–3.32 (5H, m), 3.40–3.52 (1H, m), 3.65–3.80 (1H, m), 3.90–4.05 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.70 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.75 (1H, dd,  $J=10.1, 2.2$  Hz), 9.00 (0.5H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.08 (0.5H, d,  $J=8.3$  Hz), 10.81 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 11.45 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例265] N<sup>1</sup>–(5–ブロモピリジン–2–イル)–N<sup>2</sup>–((1S, 2R, 4S)–4–{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



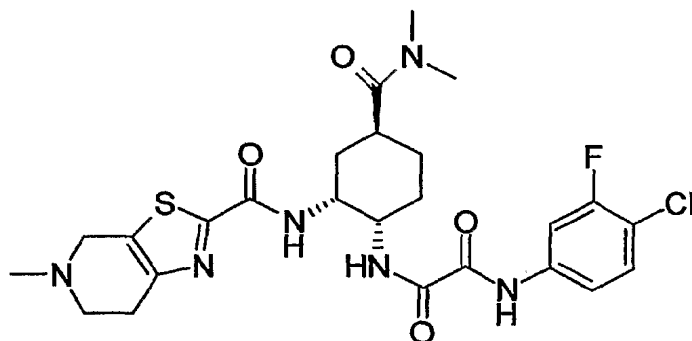
実施例263に記載した方法と同様にして、参考例404で得た化合物をアミンへと変換後、参考例375で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (DMSO–d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.02 (1.5H, t,  $J=6.9$  Hz), 1.08 (1.5H, t,  $J=6.9$  Hz), 1.49–1.60 (1H, m), 1.60–1.86 (3H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.15–3.42 (6H, m), 3.50–3.60 (1H, m), 3.70–3.82 (1H, m), 4.48 (2

H, s), 4.77 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.58 (1H, s), 8.78 (1H, dd,  $J=10.1, 2.2$  Hz), 9.21 (0.5H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.29 (0.5H, d,  $J=8.3$  Hz), 10.29 (0.5H, s), 10.33 (0.5H, s), 11.53 (0.5H, br. s), 11.65 (0.5H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 607 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例266]  $N^1$ -(4-クロロ-3-フルオロフェニル)- $N^2$ -(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



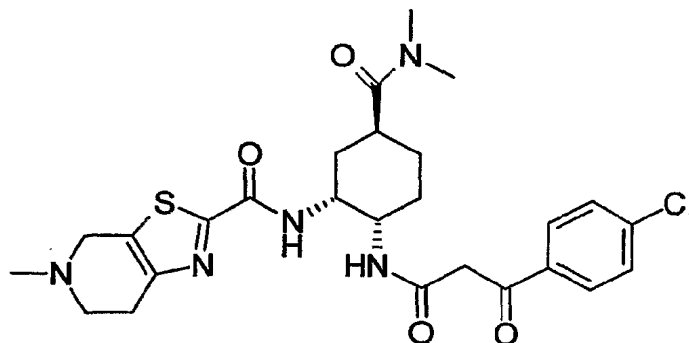
実施例263に記載した方法と同様にして、参考例252で得た化合物をアミンへと変換後、参考例378で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44-1.52 (1H, m), 1.65-1.76 (3H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.93 (6H, s), 2.94-3.00 (1H, m), 3.10-3.38 (3H, m), 3.68-3.70 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.70 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.56 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=8.8$  Hz)

), 7.90 (1H, dd,  $J=11.7, 1.5$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J=12.5, 7.3$  Hz), 9.06 (1H, dd,  $J=12.5, 8.1$  Hz), 11.01 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 11.30–11.42 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 565 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例267] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロパノイル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

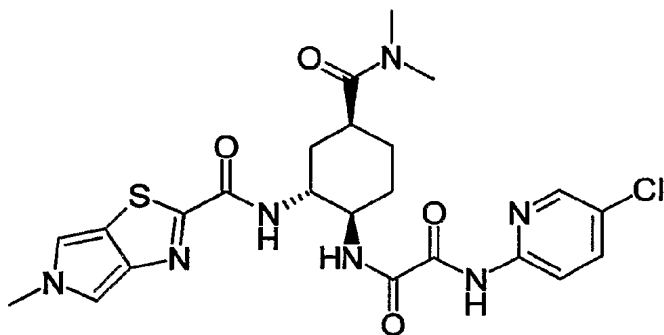


実施例214に記載した方法と同様にして、参考例383で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例10で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (遊離塩基)  $\delta$ : 1.22–1.32 (1H, m), 1.49–1.92 (3H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.70–2.79 (1H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 2.93 (6H, s), 2.95–3.09 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.05–4.19 (1H, m), 4.60–4.70 (1H, m), 7.20–7.40 (2H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.87 (2H, d,  $J=8.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 546 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 268]  $N^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $N^2$ -( (1R, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド



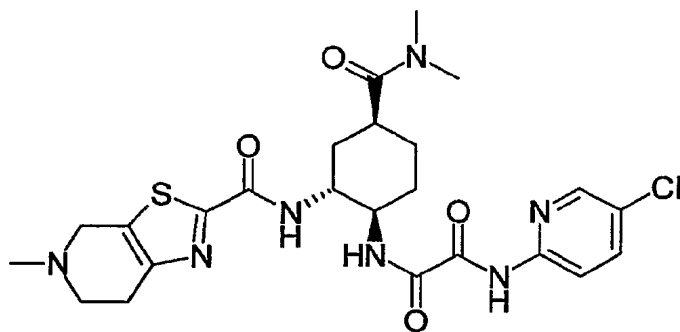
実施例 214 に記載した方法と同様にして、参考例 386 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 293 で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.00–2.35 (7H, m), 2.96 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.85–3.95 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.60–4.75 (1H, m), 6.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.20–7.32 (1H, m), 7.67 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 9.64 (1H, s).

HRMS (FAB)  $m/z$ : 532.1520 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

(計算値;  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ : 532.1534).

[実施例 269]  $N^1$ -[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]- $N^2$ -( (1R, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

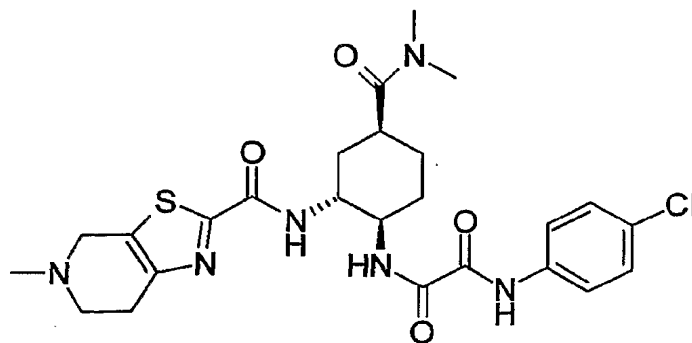


参考例 253 に記載した方法と同様にして、参考例 387 で得た化合物を還元し、実施例 208 に記載された方法と同様にして、参考例 266 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50–1.98 (6H, m), 2.82 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.86–3.92 (7H, m), 4.30–4.81 (2H, m), 7.92–8.09 (2H, m), 8.39–8.47 (1H, m), 8.56–8.72 (2H, m), 10.17 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 548 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 270]  $\text{N}^1$ –(4-クロロフェニル)– $\text{N}^2$ –((1R, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5-メチル–4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン–2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド



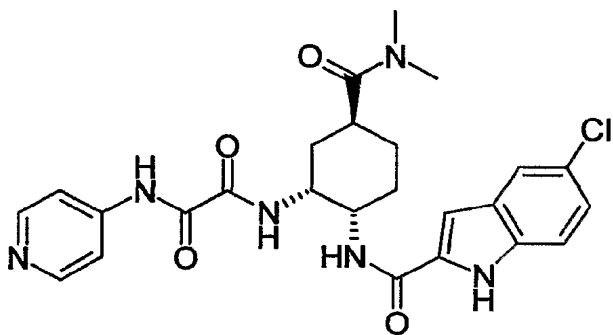


参考例 2 5 3 に記載した方法と同様にして、参考例 3 8 7 で得た化合物を還元し、実施例 1 9 1 に記載された方法と同様にして、参考例 2 4 2 で得た化合物を加水分解したりチウム塩と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 5 0 – 1. 9 7 (6 H, m), 2. 8 2 (3 H, s), 2. 9 1 (3 H, s), 2. 9 8 (3 H, s), 2. 8 3 – 3. 8 8 (7 H, m), 4. 3 0 – 4. 7 9 (2 H, m), 7. 3 7 (2 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 8 9 (2 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8. 3 4 (1 H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8. 6 3 (1 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 10. 7 2 (1 H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 547 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 7 1]  $\text{N}^1$  – { (1 R, 2 S, 5 S) – 2 – { [ (5 – クロロインドール – 2 – イル) カルボニル] アミノ } – 5 – [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } –  $\text{N}^2$  – (ピリジン – 4 – イル) エタンジアミド 塩酸塩



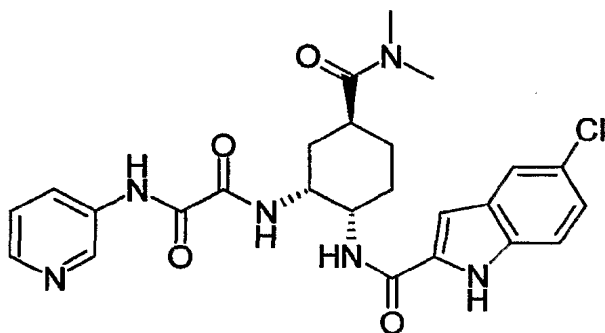
参考例 3 1 0 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、実施例 1 9 1 に記載した方法と同様にして、参考例 2 6 1 で得た化合物を加水分解して得られた 2 – [ (ピリジン – 4 – イル) アミノ ] – 2 – オキソ酢酸 リチウム塩と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 4 0 – 2. 0 1 (6 H, m), 2. 7 9

(3H, s), 3.01 (3H, s), 3.00–3.18 (1H, m), 4.02–4.19 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.13–7.22 (1H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.64 (1H, br. s), 8.28 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.72 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 11.74 (1H, s), 11.83 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 511 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例272] N<sup>1</sup>–{(1R, 2S, 5S)–2–{[(5–クロロインドール–2–イル)カルボニル]アミノ}–5–[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}–N<sup>2</sup>–(ピリジン–3–イル)エタンジアミド 塩酸塩



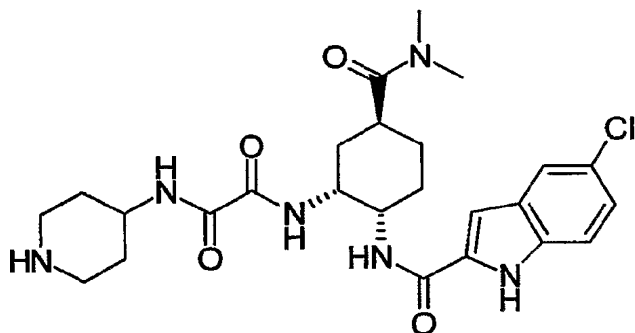
参考例242に記載した方法と同様にして、3–アミノピリジンと2–クロロ–2–オキソ酢酸メチルエステルを縮合して得られた2–[(ピリジン–3–イル)アミノ]–2–オキソ酢酸メチルエステルと参考例310で得た化合物を原料に、実施例271に記載した方法と同様にして、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (DMSO–d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.40–2.05 (6H, m), 2.80 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.92–3.15 (1H, m), 4.02–4.17 (1H, m), 4.42–4.58 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.12–7.19 (1H, m), 7.40 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.62–7.87 (2H, m), 8.36–8.64 (4H, m),

9. 18 (1H, s), 11. 39 (1H, s), 11. 79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 511 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例273] N<sup>1</sup>-{(1R, 2S, 5S)-2-[[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-N<sup>2</sup>-(ピペリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩



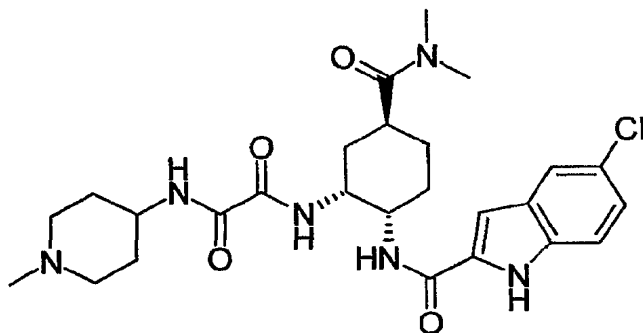
参考例389で得た化合物(400mg)のエタノール(5.0ml)溶液に室温にて4規定塩酸ジオキサン溶液(8.0ml)を加え、同温にて5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンで洗浄後、不溶物をろ過洗浄することにより、標題化合物(320mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 38-1. 92 (10H, m), 2. 77 (3H, s), 2. 96 (3H, s), 2. 82-3. 35 (6H, m), 3. 88-4. 10 (2H, m), 4. 34-4. 43 (1H, m), 7. 05 (1H, s), 7. 11-7. 17 (1H, m), 7. 38 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 65 (1H, s), 8. 25 (1H, d, J=8. 0 Hz), 8. 34 (1H, d, J=7. 6 Hz), 8. 89 (1H, d, J=8. 4 Hz), 11. 75 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 517 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例274] N<sup>1</sup>-{(1R, 2S, 5S)-2-[[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-N<sup>2</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル) エタンジアミド 塩

酸塩

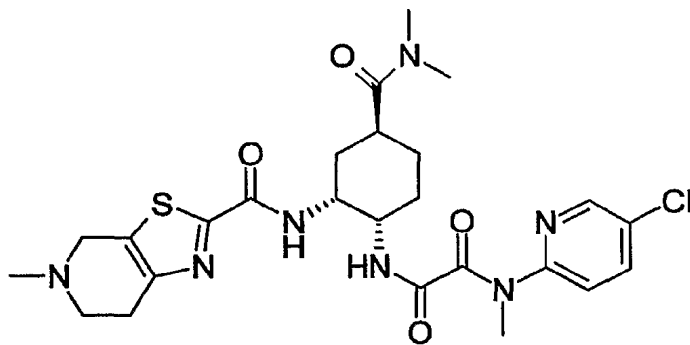


参考例 9 に記載した方法と同様にして、実施例 273 で得た化合物をメチル化後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–2.01 (11H, m), 2.67 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.85–4.48 (7H, m), 7.07 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.0 Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.25–8.35 (1H, m), 8.37 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.90–9.02 (1H, m), 9.82 (1H, br. s), 11.78 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 531 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 275]  $N^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)- $N^1$ -メチルエタンジアミド 塩酸塩

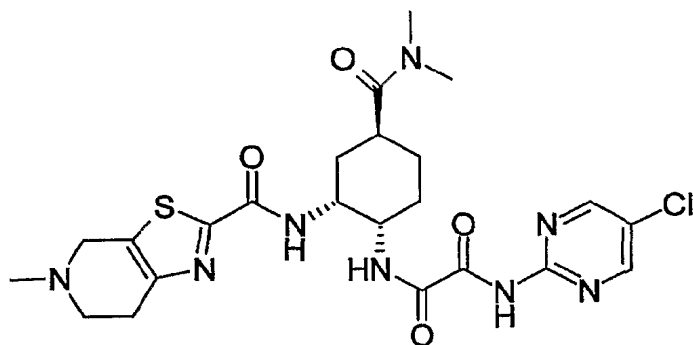


実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 390 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.32–1.97 (6H, m), 2.42–2.51 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.00–4.80 (8H, m), 7.45 (1H, br. s), 7.88–7.97 (1H, m), 8.25–8.41 (2H, m), 8.78–8.91 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 562 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 276]  $\text{N}^1$ -(5-クロロピリミジン-2-イル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

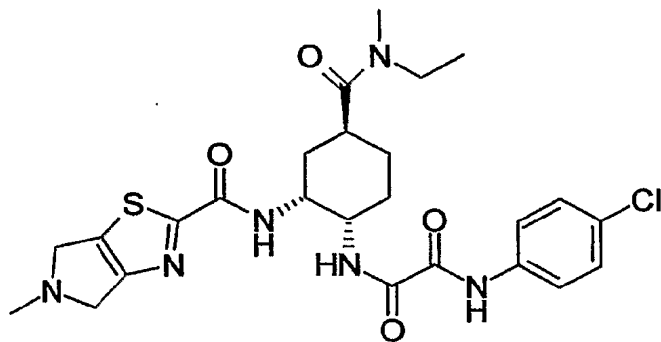


実施例 191 に記載した方法と同様にして参考例 391 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.38–2.10 (7H, m), 2.77 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.04–4.80 (8H, m), 8.60–8.70 (2H, m), 8.82 (2H, s), 9.08 (1H, br. s), 10.64 (1H, s), 11.57 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 549 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 277]  $\text{N}^1$ -(4-クロロフェニル)- $\text{N}^2$ -((1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



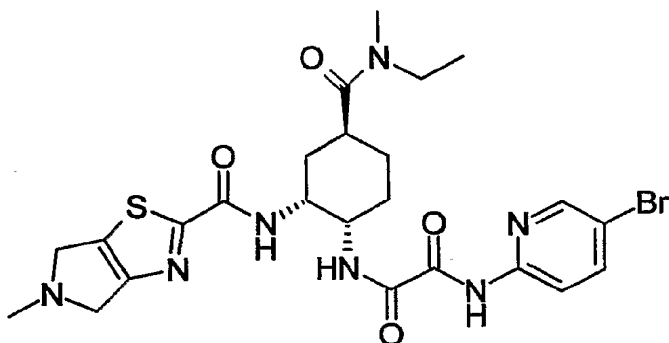
参考例 392 で得た化合物を参考例 253 に記載された方法と同様に還元し、実施例 195 に記載された方法と同様にして、参考例 242 で得た化合物を加水分解して得られたカルボン酸と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.96, 1.02 (3H, each t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.47–1.58 (1H, m), 1.65–1.77 (3

H, m), 1.98–2.08 (2H, m), 2.76–2.91 (4H, m), 3.07 (3H, s), 3.19–3.41 (2H, m), 3.98–4.04 (1H, m), 4.42 (1H, br. s), 4.46–4.94 (4H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.74–8.80 (1H, m), 9.02 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 10.82 (1H, s), 12.41 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 547 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 278]  $N^1$ -(5-ブロモピリジン-2-イル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

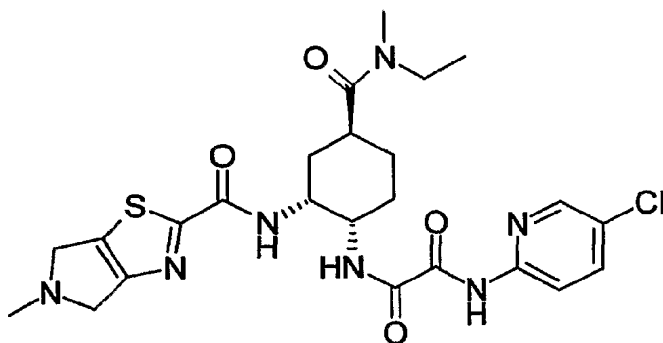


実施例 277に記載した方法と同様にして、参考例 392で得た化合物と参考例 262で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.90–1.08 (3H, m), 1.40–2.13 (6H, m), 2.70–3.53 (13H, m), 3.92–4.08 (1H, m), 4.35–4.47 (1H, m), 7.95 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.50–8.55 (1H, m), 8.68–8.78 (1H, m), 9.12–9.18 (1H, m), 10.26 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 592 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 279]  $N^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル) -  $N^2$ -( (1S, 2R, 4S) - 4 - { [エチル(メチル)アミノ]カルボニル} - 2 - { [(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



実施例 277に記載した方法と同様にして、参考例 392で得た化合物と参考例 243で得た化合物より標題化合物を得た。

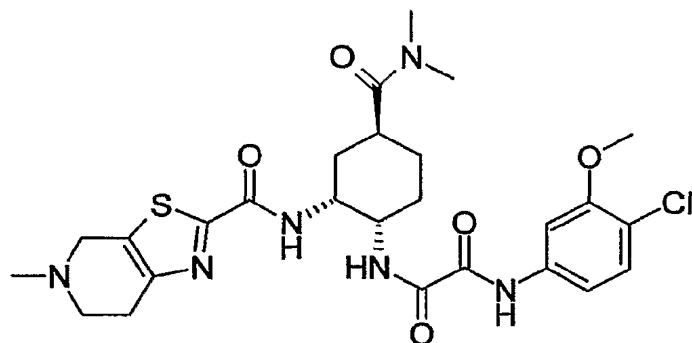
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : [0.95 (t, J=7.0 Hz), 1.01 (t, J=6.8 Hz), 3H], 1.45-1.72 (4H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.74-2.90 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.18-3.40 (2H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.41 (1H, br. s), 4.54-4.90 (4H, m), 8.00 (2H, br. s), 8.45 (1H, s), 8.70-8.75 (1H, m), 9.15 (1H, br. s), 10.27 (1H, br. s), 12.29 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 548 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 280]  $N^1$ -(4-クロロ-3-メトキシフェニル) -  $N^2$ -( (1S, 2R, 4S) - 4 - [ (ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)



カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

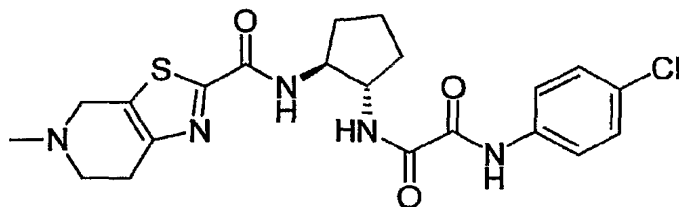


実施例 2 に記載した方法と同様にして参考例 395 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物を縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.46–1.54 (1H, m), 1.67–1.77 (3H, m), 2.01–2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.92–2.98 (7H, m), 3.21 (2H, br. s), 3.49 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 3.80 (3H, s), 3.98–4.03 (1H, m), 4.42–4.50 (2H, m), 4.69 (1H, br. s), 7.37 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.06 (1H, br. s), 10.77 (1H, s), 11.44 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 577 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 281]  $\text{N}^1$ -(4-クロロフェニル)- $\text{N}^2$ -((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)エタンジアミド 塩酸塩

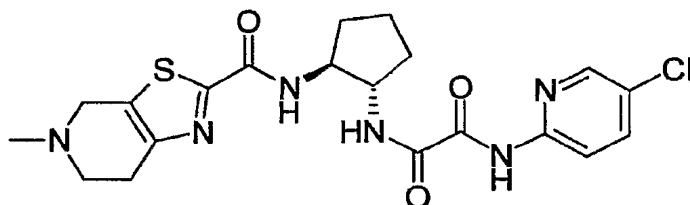


実施例 195 に記載した方法と同様にして、参考例 242 で得た化合物を加水分解した後、参考例 62 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 6 5-1. 7 3 (4H, m) , 1. 9 1-1. 9 6 (2H, m) , 2. 9 1 (3H, s) , 3. 1 5 (2H, b r. s) , 3. 4 9 (1H, b r. s) , 3. 6 6 (1H, b r. s) , 4. 3 2-4. 4 2 (3H, m) , 4. 6 6 (1H, b r. s) , 7. 4 0 (2H, d, J=8. 9 Hz) , 7. 8 4 (2H, d, J=8. 9 Hz) , 8. 9 2 (1H, d, J=8. 5 Hz) , 9. 0 3 (1H, d, J=8. 3 Hz) , 10. 7 6 (1H, s) , 11. 3 2 (1H, b r. s) .

MS (FAB)  $m/z$  : 462 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 282] N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)エタンジアミド 塩酸塩



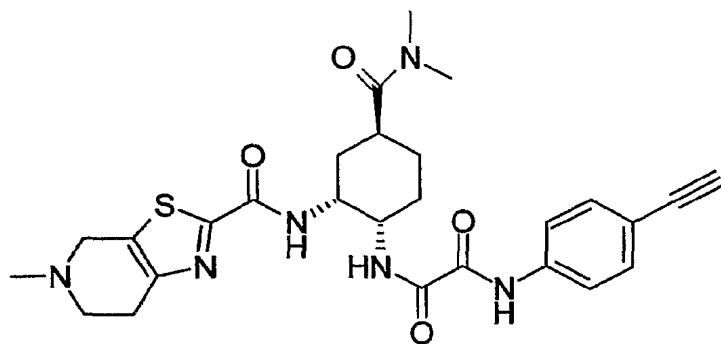
実施例 208 に記載した方法と同様にして、参考例 62 で得た化合物と参考例 266 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得

た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.71 (4H, br. s), 1.96 (2H, br. s), 2.90 (3H, s), 3.14 (1H, br. s), 3.21 (1H, br. s), 3.47 (1H, br. s), 3.68 (1H, br. s), 4.34–4.45 (3H, m), 4.66 (1H, br. s), 7.99–8.06 (2H, m), 8.43–8.44 (1H, m), 8.94 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 10.20 (1H, br. s), 11.78 (1.1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 463 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例283]  $\text{N}^1$ -( (1S, 2R, 4S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル ] - 2 - { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル ] アミノ } シクロヘキシル) -  $\text{N}^2$  - (4-エチニルフェニル) エタンジアミド



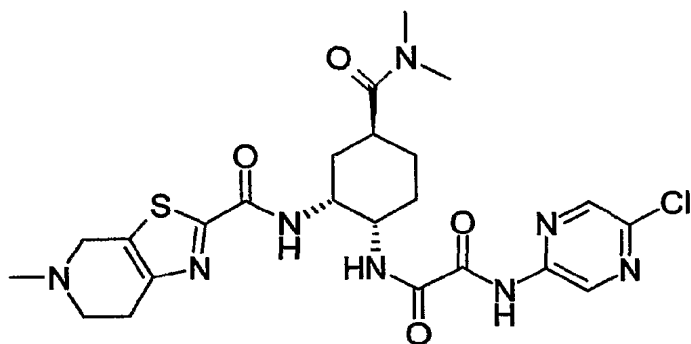
実施例263に記載した方法と同様にして、参考例252で得た化合物と参考例397で得た化合物を縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67–2.16 (6H, m), 2.51 (3H, s), 2.76–2.91 (5H, m), 2.94 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.07 (1H, s), [3.65 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 3.73 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ) ABパターン], 4.09–4.

1.6 (1H, m), 4.72–4.75 (1H, m), 7.42–7.46 (3H, m), 7.58 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 9.36 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 537 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 284] N<sup>1</sup>-(5-クロロピラジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

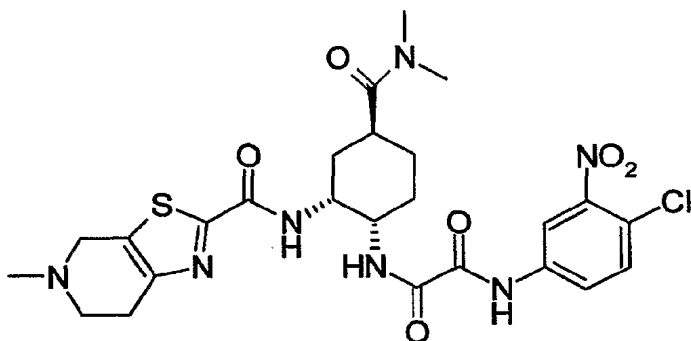


参考例 97 に記載した方法と同様にして、参考例 253 で得た化合物と参考例 399 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.44–1.52 (1H, m), 1.65–1.77 (3H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.91–2.97 (7H, m), 3.20 (2H, br. s), 3.48 (1H, br. s), 3.68 (1H, br. s), 3.97–4.02 (1H, m), 4.40–4.46 (2H, m), 4.68 (1H, br. s), 8.64 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 9.02 (1H, s), 9.21 (1H, br. s), 10.91 (1H, br. s), 11.50 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 549 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 285]  $N^1$ -(4-クロロ-3-ニトロフェニル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

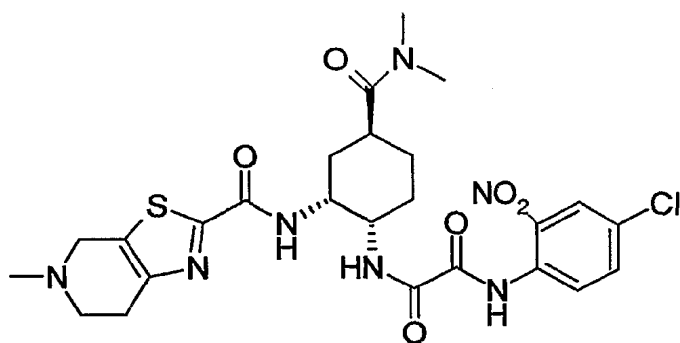


参考例 97 に記載した方法と同様にして、参考例 253 で得た化合物と参考例 400 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44–1.53 (1H, m), 1.66–1.73 (3H, m), 1.97–2.07 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.89–3.05 (7H, m), 3.20 (2H, br. s), 3.55 (2H, br. s), 4.00 (1H, br. s), 4.44 (1H, br. s), 4.52 (2H, br. s), 7.75 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.59 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 9.07 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 11.24 (1H, s), 11.58 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 592 ( $M+H$ ) $^+$ .

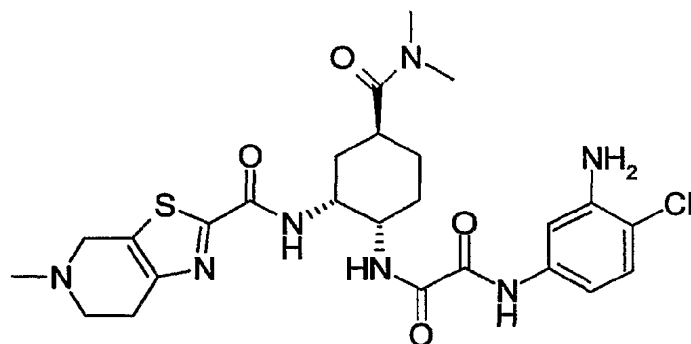
[実施例 286]  $N^1$ -(4-クロロ-2-ニトロフェニル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



実施例 208 に記載した方法と同様にして、参考例 253 で得た化合物と参考例 401 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.46–1.54 (1H, m), 1.66–1.77 (3H, m), 2.03–2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.90–2.93 (7H, m), 3.17–3.28 (2H, m), 3.49 (1H, br. s), 3.68 (1H, br. s), 3.99–4.04 (1H, m), 4.41 (1H, br. s), 4.46 (1H, br. s), 4.68 (1H, br. s), 7.89 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.20–8.21 (2H, m), 8.73 (1H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 9.28 (1H, br. s), 11.49 (1H, br. s), 11.56 (1H, s). MS (FAB)  $m/z$ : 592 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 287]  $\text{N}^1$ –(3–アミノ–4–クロロフェニル)– $\text{N}^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



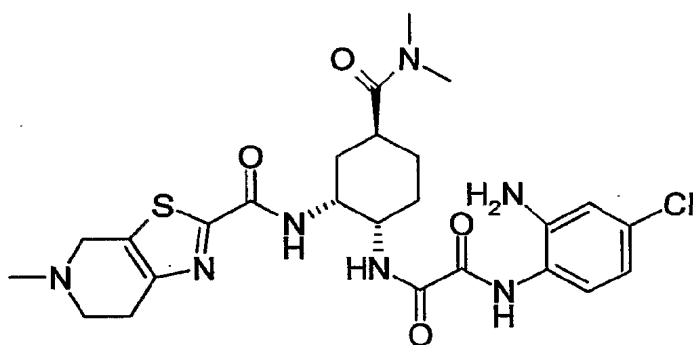
実施例 285 で得た化合物 (236 mg) をエタノール (25 ml) に溶かし、触媒量のラネーニッケルを加えて水素雰囲気下室温で 17 時間攪拌した。その後触媒量のラネーニッケルを追加し、さらに 7 時間攪拌した。触媒をろ去し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 23 : 2) で精製し、淡黄色固体 (101 mg) を得た。これを塩化メチレンに溶かし、1 規定塩酸エタノール溶液 (360  $\mu$ l) を加えた。溶媒を減圧下に留去し、残さに少量のメタノールを加え、超音波を照射しつつ、ジエチルエーテルを滴下した。生じた沈殿をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (95 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.45–1.53 (1H, m), 1.66–1.73 (3H, m), 1.97–2.10 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.91–2.94 (7H, br. s), 3.11–3.19 (1H, m), 3.29 (1H, br. s), 3.48 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 3.95–4.02 (1H, m), 4.44 (2H, br. s), 4.68, 4.72 (1H, each br. s), 4.86 (2.5H, br. s), 6.98 (1H, dd,  $J=8.5$ , 1.9 Hz), 7.14 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.35, 7.38 (1H, each br. s), 8.72–8.77 (1H, m), [8.91 (d,  $J=7.8$  Hz), 8.99 (d,  $J=8.5$  Hz), 1H], 10.45, 10.47 (1H, each

br. s), 11.74 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 562 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例288] N<sup>1</sup>-(2-アミノ-4-クロロフェニル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



実施例287に記載した方法と同様にして、実施例286で得た化合物より標題化合物を得た。

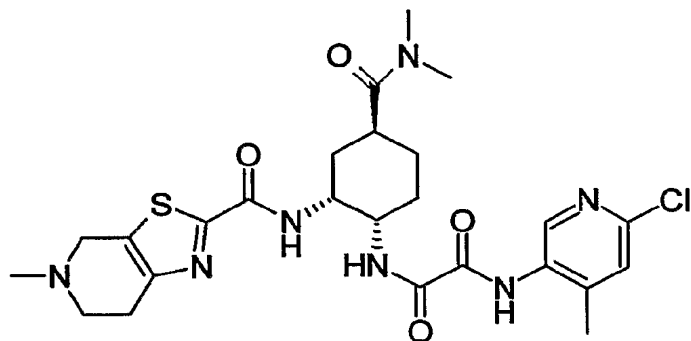
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.45-1.77 (4H, m), 2.06-2.09 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.92 (7H, br. s), 3.12-3.19 (1H, m), 3.26-3.28 (1H, m), 3.48 (1H, br. s), 3.70 (1H, br. s), 4.00-4.44 (5.7H, m), 4.70, 4.74 (1H, each br. s), 6.63-6.66 (1H, m), 6.85 (1H, br. s), 7.18-7.21 (1H, m), 8.77-8.81 (1H, m), [8.97 (d, J=7.8 Hz), 9.06 (d, J=8.1 Hz), 1H], 9.98 (1H, s), 11.60 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 562 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例289] N<sup>1</sup>-(6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-N<sup>2</sup>-



( (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

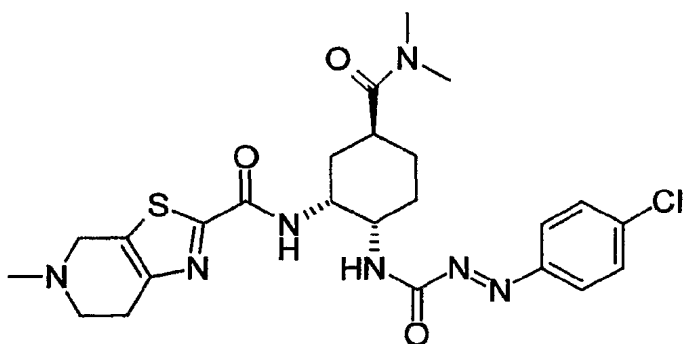


実施例 199 に記載した方法と同様にして、参考例 270 で得た化合物と参考例 402 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.54 (1H, m), 1.65–1.77 (3H, m), 2.02–2.08 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.89–2.93 (7H, m), 3.19 (2H, br. s), 3.54 (2H, br. s), 3.99–4.04 (1H, m), 4.40–4.42 (1H, m), 4.50 (2H, br. s), 7.49 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.75 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 9.09 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 10.48 (1H, s), 11.40 (0.9H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 562 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 290] N- { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ( { [ (E) - 2 - (4 - クロロフェニル) ジアゼニル] カルボニル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩



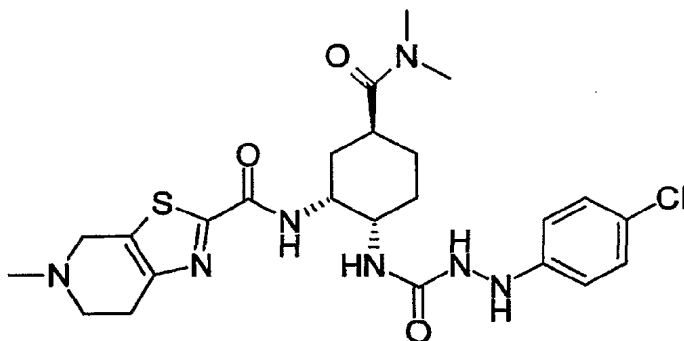
参考例 252 で得た化合物 (700 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、1 気圧の水素雰囲気下、室温で 2 日間攪拌後、濾過し、濾液を濃縮して得られたアミンの N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液に参考例 405 で得た化合物 (470 mg) を加え、95℃にて 18 時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml) 及び塩化メチレン (30 ml) を加え、分液後、水層を塩化メチレン (2×20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=12:1) を用いて精製し、1 規定塩酸で処理することにより、標題化合物 (100 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.60 (1H, m), 1.65–2.05 (5H, m), 2.80 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.20–3.32 (1H, m), 3.43 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 3.95 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 4.60–4.80 (2H, m), 7.68 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, br. s), 8.68 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.40–11.80 (1H, br.).

MS (ESI)  $m/z$ : 532 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 291] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({[2-(4-クロロフ

エニル) ヒドラジノ] カルボニル} アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩

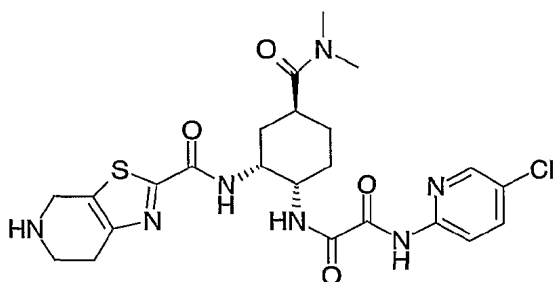


実施例 290 に記載した反応において、反応条件を 40℃ で 3 日間攪拌の条件に変更することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30–1.50 (1H, m), 1.50–1.80 (3H, m), 1.80–1.97 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.80–3.05 (2H, m), 2.91 (6H, s), 3.05–3.30 (2H, m), 3.47 (2H, br. s), 4.30–4.50 (2H, m), 4.72 (1H, t,  $J=12.8\text{ Hz}$ ), 6.40–6.60 (2H, m), 6.55–6.70 (2H, m), 6.95–7.20 (2H, m), 7.88 (1H, d,  $J=11.3\text{ Hz}$ ), 8.48–8.65 (1H, m), 11.48–11.80 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 292]  $\text{N}^1$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) -  $\text{N}^2$  - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - {[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

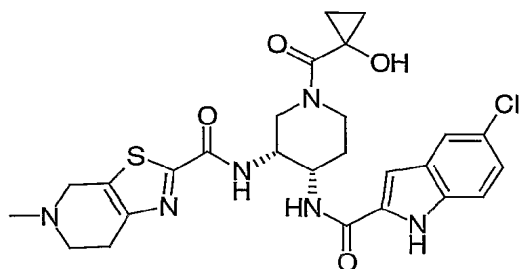


実施例 17 に記載された方法と同様にして、参考例 34 で得た化合物と、参考例 420 で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.55 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.85–3.00 (4H, m), 3.11 (2H, br s), 3.40–3.55 (2H, m), 3.95–4.07 (1H, m), 4.37–4.45 (1H, m), 4.48 (2H, br s), 8.00–8.01 (2H, m), 8.43–8.47 (1H, m), 8.10 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 9.16 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.43 (2H, br s), 10.27 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 293] N-{(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル]ピペリジン-3-イル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



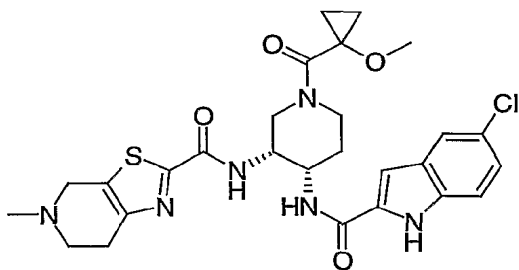
実施例 150 に記載された方法と同様にして、実施例 118 で得た化合物と 1

ーヒドロキシー１－シクロプロパンカルボン酸を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.60–0.90 (3H, br), 0.92–1.03 (1H, m), 1.71–1.84 (1H, m), 1.85–2.03 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.80 (7H, m), 4.05–4.80 (5H, m), 6.28–6.42 (1H, br), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.14–8.29 (1H, br), 8.41 (1H, br d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.83 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 557 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 294] N-{(3R\*, 4S\*)-4-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-[(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]ピペリジン-3-イル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

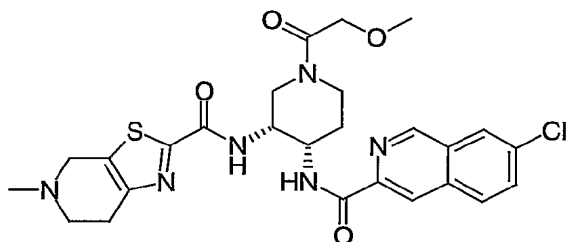


実施例 150 に記載された方法と同様にして、実施例 118 で得た化合物と参考例 409 で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.65–1.05 (4H, m), 1.74–1.88 (1H, m), 1.92–2.10 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.80 (10H, m), 4.05–4.83 (6H, m),

7.08 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.6, 2.0$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.08–8.30 (1H, br), 8.41 (1H, br d,  $J=7.8$  Hz), 10.60–10.80 (0.5H, br), 10.85–11.05 (0.5H, br), 11.84 (1H, s).

[実施例295] 7-クロロ-N-((3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-3-イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩



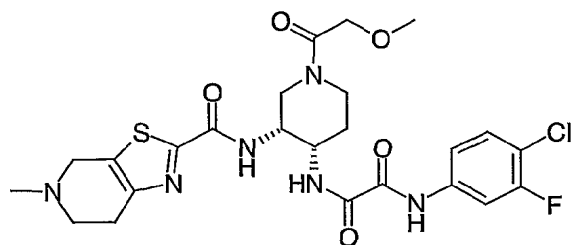
実施例219に記載された方法と同様にして、参考例410で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.60–1.80 (1H, m), 2.13–2.38 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–3.87 (10H, m), 3.89–4.10 (2H, m), 4.15–4.58 (4H, m), 4.60–4.78 (1H, m), 7.89 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.37 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.70–8.95 (1H, m), 9.05–9.29 (1H, m), 9.36 (1H, s), 11.20–11.40 (0.5H, br), 11.45–11.65 (0.5H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 557 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例296]  $N^1$ -(4-クロロ-3-フルオロフェニル)- $N^2$ -((3R,

4 S) - 1 - (2-メトキシアセチル) - 3 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩

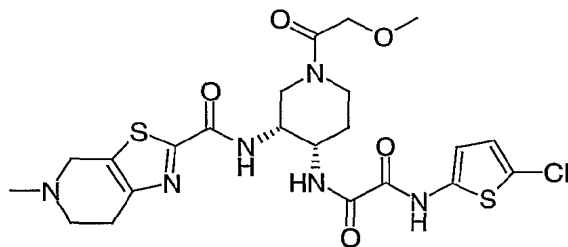


実施例 2 1 9 に記載された方法と同様にして、参考例 4 1 1 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例 1 0 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 6 0 - 1. 7 2 (1 H, m) , 1. 9 8 - 2. 2 1 (1 H, m) , 2. 9 1 (3 H, s) , 3. 0 0 - 3. 5 2 (9 H, m) , 3. 5 6 - 4. 0 5 (3 H, m) , 4. 0 8 - 4. 5 0 (4 H, m) , 4. 6 0 - 4. 7 8 (1 H, br) , 7. 5 6 (1 H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 7. 7 0 (1 H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ) , 7. 9 1 (1 H, dd,  $J=8.8, 2.3\text{ Hz}$ ) , 8. 5 0 - 8. 7 2 (1 H, m) , 9. 1 5 - 9. 3 5 (1 H, m) , 11. 0 2 (1 H, s) , 11. 1 5 - 11. 3 3 (0. 5 H, br) , 11. 3 5 - 11. 5 0 (0. 5 H, br) .

MS (FAB)  $m/z$  : 5 6 7 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 9 7]  $\text{N}^1$  - (5-クロロ-2-チエニル) -  $\text{N}^2$  - ((3 R, 4 S) - 1 - (2-メトキシアセチル) - 3 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩

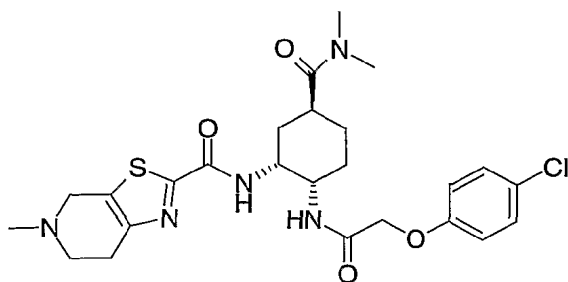


実施例 2 1 9 に記載された方法と同様にして、参考例 4 1 2 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例 1 0 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 6 0 – 1. 7 3 (1H, m) , 1. 9 6 – 2. 1 9 (1H, m) , 2. 9 1 (3H, s) , 3. 0 4 – 3. 5 4 (9H, m) , 3. 6 0 – 4. 0 5 (3H, m) , 4. 0 7 – 4. 3 4 (3H, m) , 4. 3 5 – 4. 5 4 (1H, br) , 4. 6 0 – 4. 8 0 (1H, br) , 6. 8 9 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ) , 6. 9 3 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ) , 8. 4 8 – 8. 7 0 (1H, m) , 9. 1 8 – 9. 4 0 (1H, m) , 12. 3 1 (1H, s) .

MS (ESI)  $m/z$  : 555 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 2 9 8] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [2 - (4-クロロフェノキシ) アセチル] アミノ} - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩



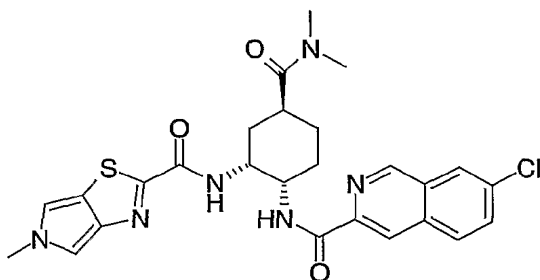
実施例 2 2 3 に記載された方法と同様にして、参考例 2 5 2 で得た化合物を還元し、p-クロロフェノキシ酢酸と縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物



物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.47 (1H, m), 1.55–1.90 (5H, m), 2.77 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.98–3.10 (1H, m), 3.10–3.80 (3H, m), 3.85–3.95 (1H, m), 4.35–4.50 (4H, m), 4.50–4.80 (1H, br), 6.85 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.15–7.35 (1H, br), 7.88–8.03 (1H, br), 8.46 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 11.30–11.65 (1H, br).  
 MS (FAB)  $m/z$ : 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例299] 7-クロロ-N-( (1S, 2R, 4S) -4- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-メチル-5H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -3-イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩



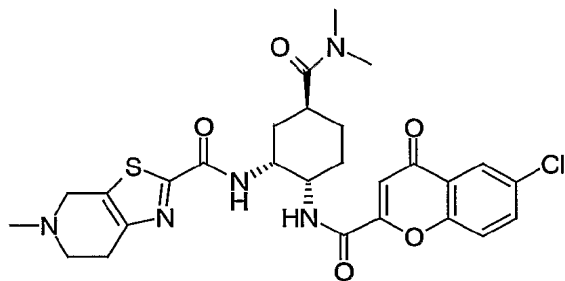
参考例413で得た化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩と、参考例146で得た化合物を酸処理して脱保護した化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.00–1.11 (2H, m), 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.85 (1H, m), 1.95–2.06 (1H, m), 2.10–2.24 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.87–3.02 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.16–4.27 (1H, m), 4.45–4.56 (1H, m), 7.03

(1H, s), 7.55 (1H, s), 7.87 (1H, br d, J=8.3 Hz), 8.24 (1H, br d, J=8.8 Hz), 8.33 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.85 (1H, br d, J=7.6 Hz), 9.01 (1H, br d, J=7.8 Hz), 9.28 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 539 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例300] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[ (6-クロロ-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) カルボニル] アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

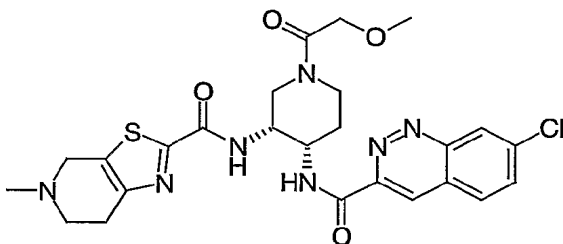


実施例219に記載された方法と同様にして、参考例417で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理して得られた化合物と参考例10で得た化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.40-1.53 (1H, m), 1.67-2.04 (5H, m), 2.40-2.53 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.09-3.22 (3H, m), 3.66-3.77 (1H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.34-4.49 (1H, m), 4.58-4.76 (2H, m), 6.80 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.59-7.70 (1H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.52-8.60 (1H, m), 8.80-8.90 (1H, m), 11.10-11.25 (0.5H, br), 11.40-11.55 (0.5H, br).

MS (ESI)  $m/z$  : 572 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例301] 7-クロロ-N-((3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-3-シンノリンカルボキサミド 塩酸塩

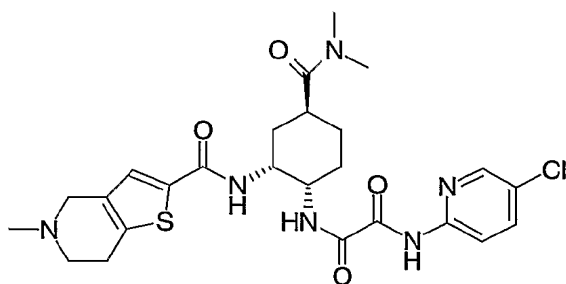


実施例219に記載された方法と同様にして、参考例418で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理して得られた化合物と参考例10で得た化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-2.05 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.22-3.82 (7H, m), 3.88-4.80 (5H, m), 7.09 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 1.9 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.29 (1H, br s), 8.40-8.50 (1H, m), 11.20-11.50 (1H, br m), 11.85 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 558 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例302] N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

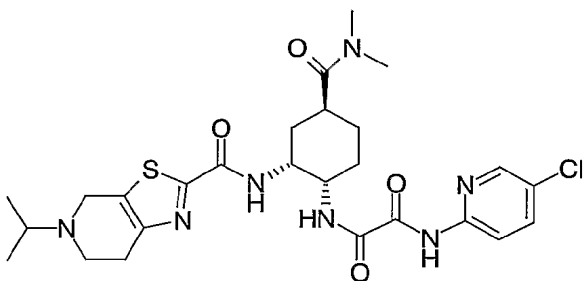


参考例 4 2 1 で得た化合物を塩酸を用いて脱保護し、実施例 1 8 に記載された方法と同様にして、メチル化した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 42–1. 58 (1H, m), 1. 59–1. 80 (3H, m), 1. 83–1. 95 (1H, m), 1. 97–2. 10 (1H, m), 2. 78 (3H, s), 2. 89 (3H, s), 2. 96 (3H, s), 3. 00–3. 10 (1H, m), 3. 10–3. 20 (2H, m), 3. 45–3. 80 (1H, m), 3. 90–4. 00 (2H, m), 4. 00–4. 50 (3H, m), 7. 77 (1H, s), 7. 95–8. 05 (3H, m), 8. 44 (1H, t,  $J=1. 6\text{ Hz}$ ), 8. 90 (1H, d,  $J=8. 6\text{ Hz}$ ), 10. 25 (1H, s), 11. 12 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$  : 547 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 3 0 3]  $\text{N}^1$ –(5–クロロピリジン–2–イル)– $\text{N}^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–イソプロピル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



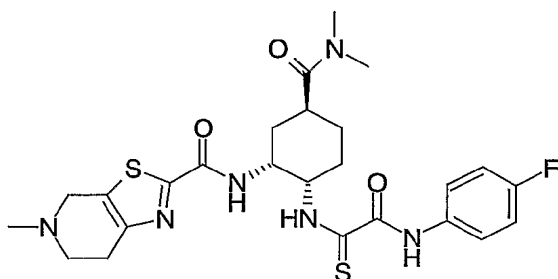
実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 1 4 8 で得た化合物と参考例

420で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30–1.40 (6H, m), 1.38–1.58 (1H, m), 1.59–1.82 (3H, m), 1.95–2.13 (2H, m), 2.40–2.65 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.87–3.55 (4H, m), 2.49 (3H, s), 3.60–3.82 (2H, m), 3.93–4.04 (1H, m), 4.37–4.55 (2H, m), 4.55–4.72 (1H, m), 7.94–8.10 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.64–8.77 (1H, m), 9.12 (1/2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 9.24 (1/2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 10.22 (1/2H, s), 10.26 (1/2H, s), 11.25 (1/2H, br s), 11.44 (1/2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$ : 578 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例304] N-((1R, 2S, 5S)-5-[[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[2-(4-フルオロアニリノ)-2-オキソエタンチオイル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



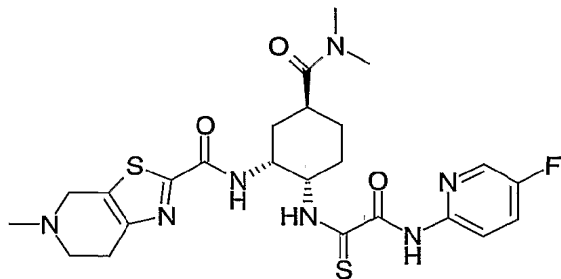
実施例219に記載された方法と同様にして、参考例424で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.20–2.3

5 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 3.10–3.30 (2H, m), 3.40–3.60 (1H, m), 3.60–3.80 (1H, m), 4.35–4.50 (1H, m), 4.50–4.60 (1H, m), 4.60–4.80 (2H, m), 7.20 (2H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=9.0, 5.1\text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, br), 10.42 (1H, s), 10.93 (1H, br), 11.28 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 547 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例305] N-[(1R, 2S, 5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-( {2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル} アミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



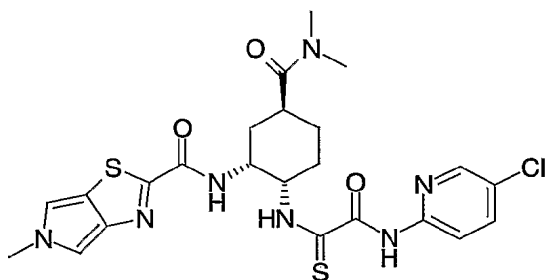
実施例219に記載された方法と同様にして、参考例427で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.43–1.57 (1H, m), 1.64–1.87 (3H, m), 2.00 (1H, br s), 2.17–2.34 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 3.10–3.30 (2H, m), 3.40–3.60 (1H, m), 3.68 (1H, br s), 4.44 (1H, br

s), 4.45–4.56 (1H, m), 4.60–4.73 (2H, m), 7.80–7.90 (1H, m), 8.08 (1H, dd,  $J=9:1$ , 3.9 Hz), 8.41 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 10.49 (1H, s), 11.07 (1H, br s), 11.69 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 548 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例306] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボキサミド



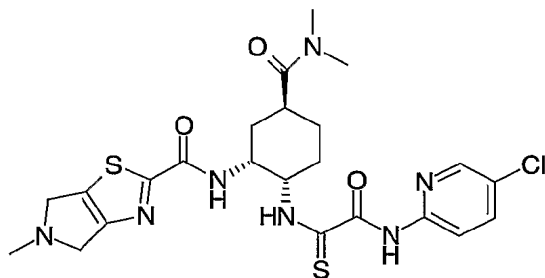
実施例219に記載された方法と同様にして、参考例428で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例293で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.45–1.58 (1H, m), 1.63–1.73 (2H, m), 1.73–1.87 (2H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.20–2.35 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.96–3.10 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.48–4.58 (1H, m), 4.60–4.70 (1H, m), 7.05 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J=8.9$ , 2.4 Hz), 8.05 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.44 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 10.57 (1H, s), 11.13 (1H, d,  $J=7.8$  Hz).

z) .

MS (FAB)  $m/z$  : 548 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例307] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソエタンチオイル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-カルボキサミド 塩酸塩



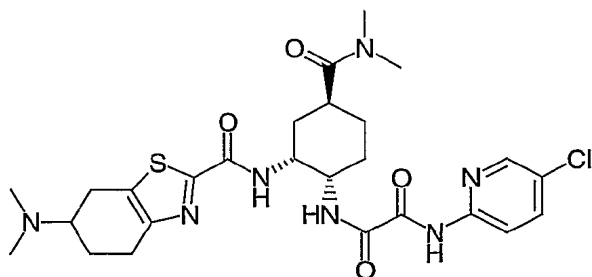
実施例219に記載された方法と同様にして、参考例428で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、アルゴン雰囲気下にて、参考例293で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.42-1.58 (1H, m), 1.65-1.87 (3H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.17-2.30 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.98-3.10 (1H, m), 3.07 (3H, s), 4.30-5.00 (6H, m), 8.00-8.10 (1H, m), 8.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.79 (1H, t, J=7.3 Hz), 10.54 (1H, s), 11.04 (1H, d, J=7.8 Hz), 12.24 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$  : 550 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例308] N<sup>1</sup>- (5-クロロピリジン-2-イル) -N<sup>2</sup>- [ (1S, 2R, 4S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ( { [6- (ジメチルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル] カルボニル } アミノ) シクロヘキシル] エタンジアミド



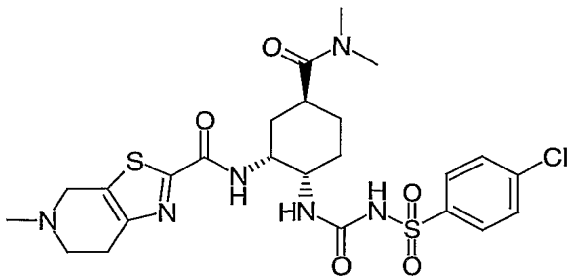


参考例 431 で得た化合物を塩酸で処理して脱保護後、実施例 18 に記載された方法と同様にしてメチル化し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.42–1.58 (1H, m), 1.59–1.80 (3H, m), 1.90–2.12 (3H, m), 2.30–2.45 (1H, m), 2.70–3.00 (11H, m), 2.92 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.25–3.45 (1H, m), 3.63–3.80 (1H, m), 3.88–4.02 (1H, m), 4.35–4.47 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.42–8.55 (1H, m), 8.60–8.68 (1H, m), 8.93 (1H, dd,  $J=14.5, 8.2\text{ Hz}$ ), 9.19 (1H, dd,  $J=17.7, 8.2\text{ Hz}$ ), 10.28 (1H, s), 10.91 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$  : 576 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 309] N- { (1R, 2S, 5S) -2- [ ( { [ (4-クロロフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

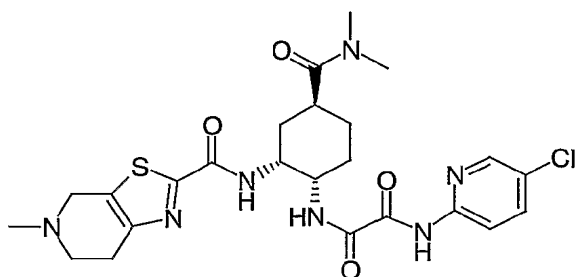


参考例 253 で得た化合物 (328.0 mg) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にイソシアン酸 4-クロロフェニルスルホニル エステル (148  $\mu$ l) を加え、室温下 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を分取用シリカゲル薄層カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=9：1) にて精製した。得られた生成物をエタノール (2 ml) 及び塩化メチレン (2 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.25 ml) を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をジエチルエーテルで固化し、標題化合物 (104.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.25–1.45 (1H, m), 1.45–1.80 (5H, m), 2.76 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.00–3.80 (6H, m), 4.35–4.85 (3H, m), 6.53 (1H, br s), 7.66 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.86 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.50–8.82 (1H, m), 10.64 (1H, br s), 11.10–11.80 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$  : 583 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 310]  $N^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド

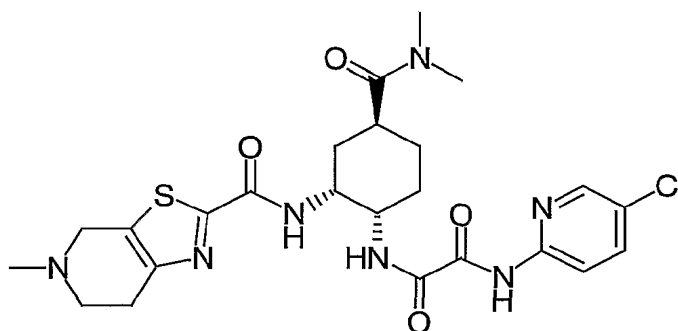


実施例 2 の方法と同様にして、参考例 435 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60–1.98 (3H, m), 2.00–2.16 (3H, m), 2.52 (3H, s), 2.78–2.90 (3H, m), 2.92–2.98 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.69 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 3.75 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 4.07–4.15 (1H, m), 4.66–4.72 (1H, m), 7.40 (1H, d,  $J=8.8, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=8.8, 0.6\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, dd,  $J=2.4, 0.6\text{ Hz}$ ), 9.72 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 548 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 311]  $\text{N}^1$ –(5–クロロピリジン–2–イル)– $\text{N}^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチルー4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド p–トルエンスルホン酸塩 1水和物



実施例 310 で得た化合物 6. 2 g を塩化メチレン 120 ml に溶解し、1 ml  $\circ 1/\text{L}$  p–トルエンスルホン酸–エタノール溶液 11.28 ml を加え、溶媒を留去した。残渣に 15% 含水エタノール 95 ml を加え、60℃ にて攪拌し、溶解した。その後、室温まで冷却し、1 日攪拌した。析出晶を濾取し、エタノールで洗浄後、室温にて 2 時間減圧乾燥し、標題化合物 7.4 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45–1.54 (1H, m), 1.66–1.78 (3H, m), 2.03–2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.91–3.02 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.13–3.24 (2H, m), 3.46–3.82 (2H, m), 3.98–4.04 (1H, m), 4.43–4.80 (3H, m), 7.11 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 8.01 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 9.10–9.28 (1H, br), 10.18 (1H, br), 10.29 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 548 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

元素分析 :  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$

理論値 : C ; 50.43, H ; 5.46, N ; 13.28, Cl ; 4.80, S ; 8.69

実測値 : C ; 50.25, H ; 5.36, N ; 13.32, Cl ; 4.93, S ; 8.79

mp (分解) : 245~248℃。

[試験例1] ヒトFXa阻害作用 ( $\text{IC}_{50}$ 値) の測定

96ウェル(穴)マイクロプレートの各ウェルに、適宜段階的に濃度を設定した検体5%DMSO溶液10 $\mu\text{l}$ 、トリス緩衝液(100mMトリス、200mM塩化カリウム、0.2%BSA、pH7.4)40 $\mu\text{l}$ 、0.0625U/mlのヒトFXa(Enzyme Research Laboratories, Inc.、トリス緩衝液に溶解および希釈)10 $\mu\text{l}$ を添加した後、750 $\mu\text{M}$ のS-2222水溶液(Chromogenix社)40 $\mu\text{l}$ を添加し、室温で405nmにおける吸光度を10分間測定して、吸光度の増加( $\Delta\text{OD}/\text{分}$ )を求めた。コントロールには検体の代わりにトリス緩衝液を用いた。

下式により求めた検体の各最終濃度における阻害率(%)を対数確率紙の縦軸

に、検体の最終濃度を横軸にそれぞれプロットして、50%阻害濃度（ $IC_{50}$ 値）を求めた。

阻害率（%）＝（1－検体の $\Delta OD$ ／分÷コントロールの $\Delta OD$ ／分）×100  
 （結果）表1に、本発明の化合物が強力なFXa阻害作用を有することを示す。

表1

化合物	ヒトFXa 阻害作用 ( $IC_{50}$ 値) : nM	化合物	ヒトFXa 阻害作用 ( $IC_{50}$ 値) : nM
実施例3	86	実施例143	5.8
実施例7	83	実施例164	4.8
実施例11	92	実施例191	1.2
実施例54	4.2	実施例192	2.0
実施例62	3.5	実施例194	5.0
実施例63	2.5	実施例204	1.5
実施例74	1.4	実施例246	3.1
実施例101	26	実施例247	1.9
実施例130	4.5	実施例248	5.4
実施例138	4.4		

#### 〔試験例2〕経口投与後のラット血漿中抗FXa活性の測定

##### (A) 投与および採血

検体10mgを0.5%メチルセルロース（MC）に溶解または懸濁した薬物溶液（1mg/ml）をラットに経口投与した（10ml/kg）。薬物投与の0.5、1、2、4時間後に、50 $\mu$ lの3.13%（w/v）クエン酸三ナトリウム二水和物水溶液を注入した注射筒を用いて、血液0.5mlを頸静脈から採取した（採取血液量：0.45ml）。コントロール群のラットには0.5%MC溶液を投与した後、上記と同様に採血した。各血液サンプルを4℃、1500×gで10分間遠心して血漿を分離した後、下記の血漿中抗FXa活性測定に使用するまで－40℃で保存した。

##### (B) 血漿中FXa阻害活性の測定

血漿中抗FXa活性の測定では、基質としてS-2222を用いて測定した。トリス緩衝液（100mMトリス、200mM塩化カリウム、0.2%BSA、

pH 7.4) 5456  $\mu$ l、ヒトFXa (2.5 U/ml) 44  $\mu$ l および水 550  $\mu$ l を混合した。得られたヒトFXa 溶液は、下記の試験に用いた。

96 ウェルマイクロプレートの各ウェルに上記の操作 (A) で得たラット血漿 5  $\mu$ l を添加し、続いて、上記のヒトFXa 溶液 55  $\mu$ l、750  $\mu$ M の S-222 水溶液 40  $\mu$ l を順次添加した直後から、吸光光度計 SPECTRAMax 340 または 190 (Molecular Devices Co., U.S.A.) を用いて 405 nm における吸光度を室温で測定し、反応速度 ( $\Delta$ OD/分) を求めた。

抗FXa 活性、すなわち阻害率 (%) は、下式で算出した。

阻害率 (%) = [1 - (試料の  $\Delta$ OD/分  $\div$  コントロール群の  $\Delta$ OD/分の平均値)]  $\times$  100

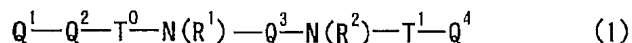
(結果) 実施例 63、191、192、194 および 204 に記載した化合物は、10 mg/kg の経口投与で 62% ~ 96% の強い血漿中FXa 阻害活性を示した。

#### 産業上の利用可能性

本発明の環状ジアミン誘導体は、強力な活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示すので、医薬、活性化血液凝固第X因子阻害剤、血液凝固抑制剤、血栓または塞栓の予防および/または治療剤、血栓性疾患の予防および/または治療薬、さらには脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁/関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群 (SIRS)、多臓器不全 (MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および/または治療剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (1)

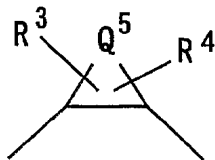


[式中、 $R^1$ および $R^2$ は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

$Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^2$ は、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^3$ は、下記の基



(基中、 $Q^5$ は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基— $(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$  (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、 $A$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。))を示し；

$R^3$ および $R^4$ は、 $Q^5$ を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、

各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラール基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホ



ニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基またはアルキルスルホニルアシル基を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し;

Q<sup>4</sup>は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し;

T<sup>0</sup>は、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し;

T<sup>1</sup>は、カルボニル基、スルホニル基、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-、基-C(=S)-C(=S)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>1</sup>-N(R'')-(基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、R''は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基

$-C(=O)-NH-$ 、基 $-C(=S)-NH-$ 、基 $-C(=O)-NH-NH-$ 、基 $-C(=O)-A^2-C(=O)-$ （基中、 $A^2$ は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。）、基 $-C(=O)-A^3-C(=O)-NH-$ （基中、 $A^3$ は炭素数1～5のアルキレン基を示す。）、基 $-C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ 、基 $-C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ （基中、 $R^a$ は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、 $R^b$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基 $-C(=O)-N=N-$ 、基 $-C(=S)-N=N-$ またはチオカルボニル基を示す。] で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

2. 式(1)中、基 $Q^4$ が置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるナフチル基、置換基を有することもあるアントリル基、置換基を有することもあるフェナントリル基、置換基を有することもあるスチリル基、置換基を有することもあるフェニルエチニル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるピリダジニル基、置換基を有することもあるフリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することあるピロリル基、置換基を有することあるチアゾリル基、置換基を有することあるオキサゾリル基、置換基を有することあるピリミジニル基、置換基を有することあるテトラゾリル基、置換基を有することあるチエニルエテニル基、置換基を有することあるピリジルエテニル基、置換基を有することあるインデニル基、置換基を有することあるインダニル基、置換基を有することあるテトラヒドロナフチル基、置換基を有することあるベンゾフリル基、置換基を有することあるイソベンゾフリル基、置換基を有することあるベンゾチエニル基、置換基を有することあるインドリル基、置換基を有することあるインドリニル基、置換基を有することあるイソインドリル基、置換基を有することあるイソインドリニル基、置換基を有することあるインダゾリル基、置換基を有することあるキノリル基、置換基を有することあるジヒドロキノリル基、置換基を有することある4-オキソジヒドロキノリル基（ジヒドロキノリン-4-オン）、置換基を有することあるテトラヒドロキノリル基、置換基を有することある

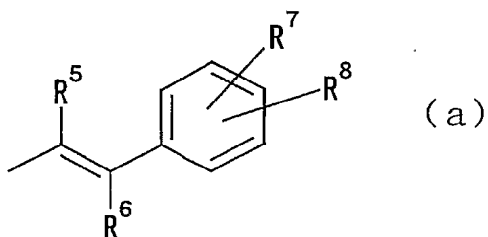
あるイソキノリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイソキノリル基、置換基を有することもあるクロメニル基、置換基を有することもあるクロマニル基、置換基を有することもあるイソクロマニル基、置換基を有することもある4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある3,4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある4H-キノリジニル基、置換基を有することもあるキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるキノキサリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキノキサリニル基、置換基を有することもあるシンノリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもあるインドリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロインドリジニル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイミダゾリル基、置換基を有することもあるナフチリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチリジニル基、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチア

ゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるチエノピロリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもある4-オキソーテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、置換基を有することもあるシクロペンタピラニル基、置換基を有することもあるチエノフラニル基、置換基を有することもあるフロピラニル基、置換基を有することもあるピリドオキサジニル基、置換基を有することもあるピラゾロオキサゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾチアゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるピラジノピリダジニル基、置換基を有することもあるベンズイソキノリル基、置換基を有することもあるフロシンノリル基、置換基を有することもあるピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、置換基を有することもあるイミダゾトリアジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるベンゾオキセピニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾジアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有

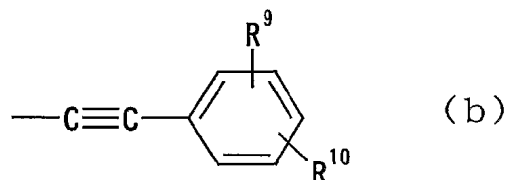
することもあるチエノジアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基から選ばれる基である請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

3. 基 $Q^4$ 上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アシル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基および5～6員の含窒素複素環式基から選ばれる1～3個である請求項1または2に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

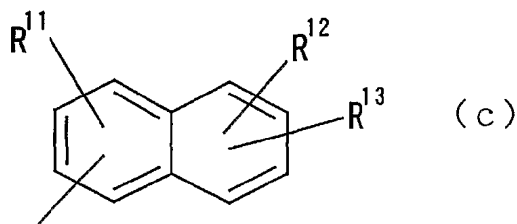
4. 式(1)中、基 $Q^4$ が以下のいずれかの基を示すものである請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。



[基中、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、 $R^7$ および $R^8$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

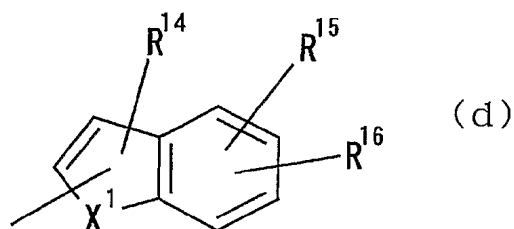


[基中、 $R^9$ および $R^{10}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

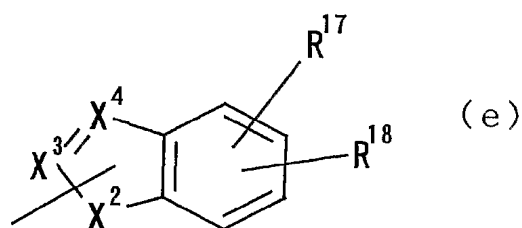


[基中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハ

ロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコシカルボニル基、アミジノ基またはアルコシカルボニルアルキル基を示す。]、

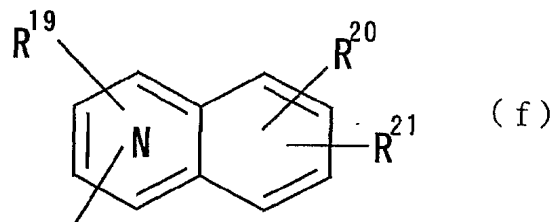


[基中、X¹は、CH₂、CH、NH、NOH、N、OまたはSを示し、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコシカルボニル基、アミジノ基またはアルコシカルボニルアルキル基を示す。]、

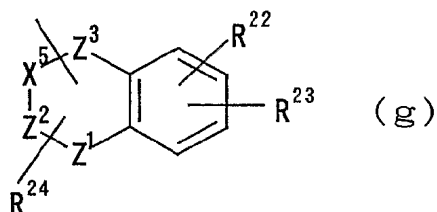


[基中、X²は、NH、N、OまたはSを示し、X³はN、CまたはCHを示し、X⁴はN、CまたはCHを示し、R¹⁷およびR¹⁸は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコシカルボニル基、アミジノ基またはアルコシカルボニルアルキル基を

示す。ただし、 $X^3$ および $X^4$ がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。]、



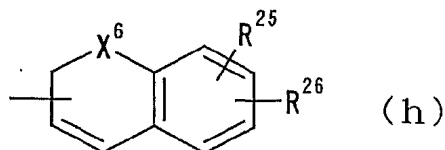
[基中、Nは $R^{19}$ が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ および $R^{21}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



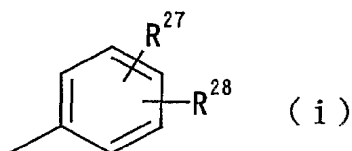
[基中、 $X^5$ は $CH_2$ 、CH、NまたはNHを示し、 $Z^1$ はN、NHまたはOを示し、 $Z^2$ は $CH_2$ 、CH、CまたはNを示し、 $Z^3$ は $CH_2$ 、CH、S、 $SO_2$ またはC=Oを示し、 $X^5-Z^2$ は $X^5$ と $Z^2$ が単結合または二重結合で結合していることを示し、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミ



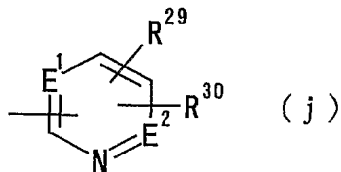
ジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、 $R^{24}$ は水素原子またはアルキル基を示す。]、



[基中、 $X^6$ はOまたはSを示し、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

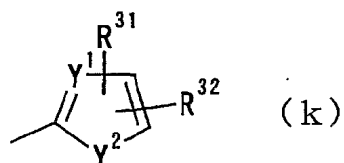


[基中、 $R^{27}$ および $R^{28}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

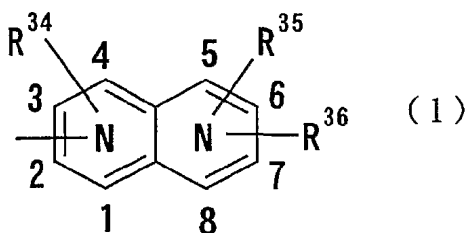


[基中、 $E^1$ 及び $E^2$ は、それぞれ独立してNまたはCHを示し、 $R^{29}$ および $R^{30}$ は、

各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



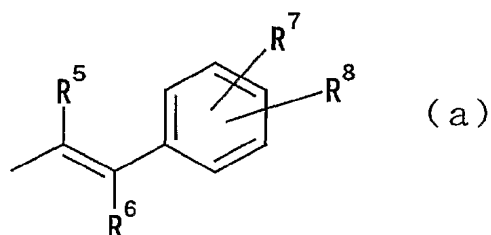
[基中、Y¹はCHまたはNを示し、Y²は、-N(R³³)- (基中、R³³は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。)、OまたはSを示し、R³¹およびR³²は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、および、



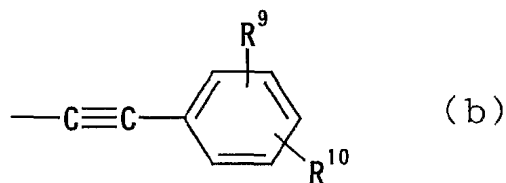
[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、R³⁴、R³⁵およびR³⁶は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコ

キシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]

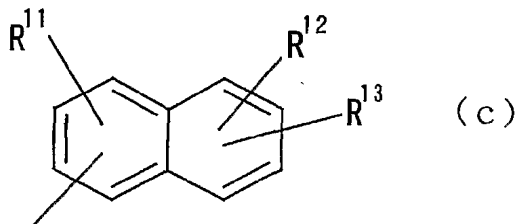
5. 式(1)中、基 $Q^4$ が以下のいずれかの基を示すものである請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。



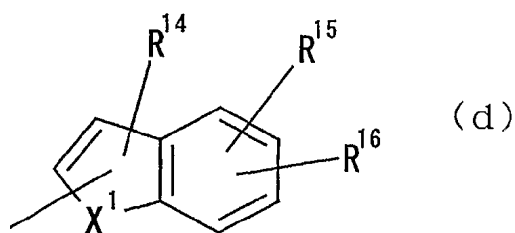
[基中、 $R^5$ および $R^6$ は各々独立して水素原子またはアルキル基を示し、 $R^7$ は水素原子を示し、 $R^8$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



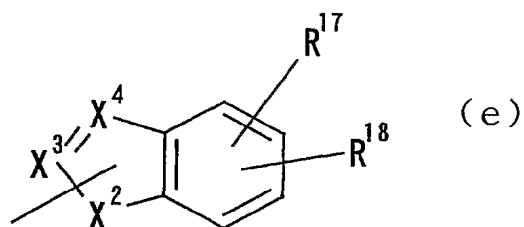
[基中、 $R^9$ は水素原子を示し、 $R^{10}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



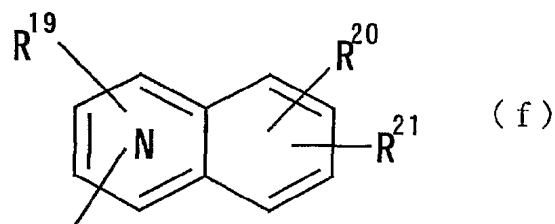
[基中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はいずれも水素原子を示し、 $R^{13}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



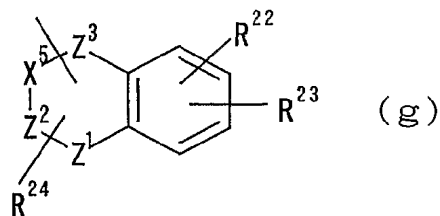
〔基中、 $X^1$ は、NH、NOH、N、OまたはSを示し、 $R^{14}$ は水素原子、ハロゲン原子、アシル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基またはアルキル基を示し、 $R^{15}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{16}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。〕、



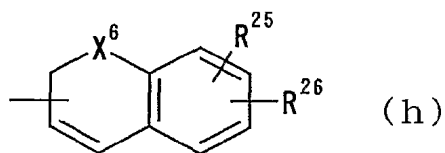
〔基中、 $X^2$ は、NH、OまたはSを示し、 $X^3$ はN、CまたはCHを示し、 $X^4$ はN、CまたはCHを示し、 $R^{17}$ は水素原子を示し、 $R^{18}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。ただし、 $X^3$ および $X^4$ がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。〕、



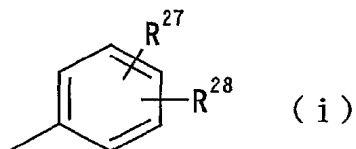
〔基中、Nは $R^{19}$ が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 $R^{19}$ および $R^{20}$ はいずれも水素原子を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基を示す。〕、



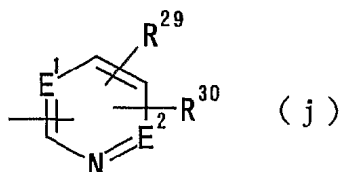
[基中、 $X^5$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ または $NH$ を示し、 $Z^1$ は $N$ 、 $NH$ または $O$ を示し、 $Z^2$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $C$ または $N$ を示し、 $Z^3$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $S$ 、 $SO_2$ または $C=O$ を示し、 $X^5-Z^2$ は $X^5$ と $Z^2$ が単結合または二重結合で結合していることを示し、 $R^{22}$ は水素原子を示し、 $R^{23}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示し、 $R^{24}$ は水素原子を示す。]、



[基中、 $X^6$ は $O$ を示し、 $R^{25}$ は水素原子を示し、 $R^{26}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、

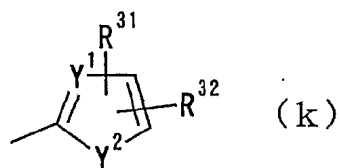


[基中、 $R^{27}$ は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{28}$ は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、

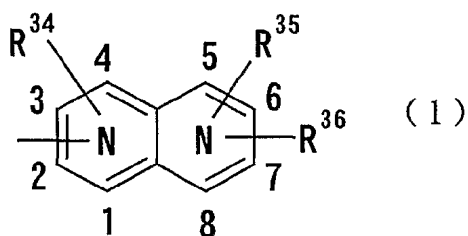


[基中、 $E^1$ および $E^2$ はそれぞれ独立して、 $N$ または $CH$ を示し、 $R^{29}$ は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{30}$ は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基ま

たはアルキニル基を示す。]、



[基中、 $Y^1$ はCHまたはNを示し、 $Y^2$ は、 $-N(R^{33})-$ （基中、 $R^{33}$ は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。）、OまたはSを示し、 $R^{31}$ は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{32}$ は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、および



[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 $R^{34}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{35}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{36}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]。

6. 式(1)中、基 $Q^4$ が、4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-エチニルスチリル基、4-クロロフェニル-エチニル基、4-フルオロフェニル-エチニル基、4-ブロモフェニル-エチニル基、4-エチニルフェニル-エチニル基、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブロモ-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基、5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-

イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-ブロモ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-ブロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エ

チニルベンゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンノリン-3-イル基、7-フルオロシンノリン-3-イル基、7-ブロモシンノリン-3-イル基、7-エチニルシンノリン-3-イル基、7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-クロメン-3-イル基、6-クロロ-1, 4-ジヒドロキノリン-4-オン-2-イル基、6-フルオロ-1, 4-ジヒドロキノリン-4-オン-2-イル基、6-ブロモ-1, 4-ジヒドロキノリン-4-オン-2-イル基、6-エチニル-1, 4-ジヒドロキノリン-4-オン-2-イル基、6-クロロ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-4-オン-2-イル基、6-フルオロ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-4-オン-2-イル基、6-ブロモ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-4-オン-2-イル基、6-エチニル-1, 4-ジヒドロキナゾリン-4-オン-2-イル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-エチニルフェニル基、3-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-ブロモフェニル基、3-エチニルフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-2-フルオロフェニル基、2-ブロモ-4-フルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、4-ブロモ-3-メチルフェニル基、4-クロロ-2-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基、4-ブロモ-2-メチルフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジブロモフ



エニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-ブロモ-2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-ブロモ-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-ブロモ-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基、5-クロロ-2-チアゾリル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ-2-チアゾリル基、5-エチニル-2-チアゾリル基、2-クロロ-チエノ〔2, 3-b〕ピロール-5-イル基、2-フルオロ-チエノ〔2, 3-b〕ピロール-5-イル基、2-ブロモ-チエノ〔2, 3-b〕ピロール-5-イル基または2-エチニル-チエノ〔2, 3-b〕ピロール-5-イル基である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

7. 式(1)中、基Q<sup>1</sup>が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

8. 式(1)中、基Q<sup>1</sup>が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフ

ロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

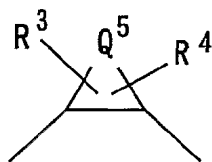
9. 基 $Q^1$ 上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル $C_1-C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_6$ アルキル基、カルボキシル基、 $C_2-C_6$ カルボキシアルキル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、 $C_2-C_6$ アルケニル基、 $C_2-C_6$ アルキニル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基、アミノ $C_1-C_6$ アルキル基

、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルカノイル基、 $C_1-C_6$ アルカノイルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、カルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルカルバモイル基、N、N-ジ( $C_1-C_6$ アルキル)カルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5～6員の複素環式基、5～6員の複素環式基- $C_1-C_4$ アルキル基および5～6員の複素環式基-アミノ- $C_1-C_4$ アルキル基から選ばれる1～3個である請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

10. 式(1)中、基 $T^1$ がカルボニル基、基- $C(=O)-C(=O)-N(R')$ -、基- $C(=S)-C(=O)-N(R')$ -、基- $C(=O)-C(=S)-N(R')$ -または基- $C(=S)-C(=S)-N(R')$ - (基中、 $R'$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)である請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

11. 式(1)中、基 $T^1$ が基- $C(=O)-C(=O)-N(R')$ -、基- $C(=S)-C(=O)-N(R')$ -、基- $C(=O)-C(=S)-N(R')$ -または基- $C(=S)-C(=S)-N(R')$ - (基中、 $R'$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)である請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

12. 式(1)中、基 $Q^3$ が

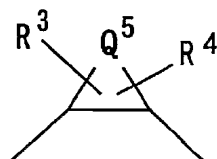


(基中、 $Q^5$ は炭素数3～6のアルキレン基または基- $(CH_2)_m-CH_2-A-$

$\text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_n -$  (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0または1を示し、 $A$ は前記に同じものを示す。)を示し、 $R^3$ および $R^4$ は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、 $N$ -アルキルアミノアルキル基、 $N$ ,  $N$ -ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ -アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ ,  $N$ -ジアルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルキル- $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルコキシカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルキル- $N$ -アルコキシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、 $N$ -アルキルカルバモイルオキシアルキル基、 $N$ ,  $N$ -ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ -アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ ,  $N$ -ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲノアシル基、 $N$ ,  $N$ -ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシ

アシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基またはアルキルスルホニルアシル基を示す。) である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

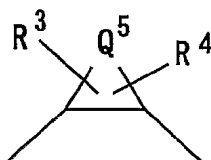
13. 式(1)中、基 $Q^3$ が



(基中、 $Q^5$ は基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0または1を示し、 $A$ は前記に同じものを示す。)を示し、 $R^3$ および $R^4$ は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を

有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N，N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲノアシル基、N，N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N，N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N，N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基またはアルキルスルホニルアシル基を示す。)である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

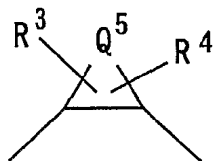
14. 式(1)中、基 $Q^3$ が



(基中、 $Q^5$ は炭素数3～6のアルキレン基を示し、 $R^3$ および $R^4$ は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N，N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシ

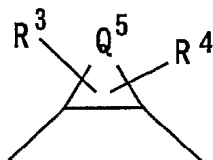
カルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N、N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N、N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N、N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N、N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基またはアルキルスルホニルアシル基を示す。)である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

15. 式(1)中、基Q<sup>3</sup>が



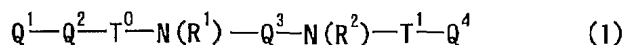
(基中、 $Q^5$ は炭素数4のアルキレン基を示し、 $R^3$ は水素原子を示し、 $R^4$ はアルキル基上に置換基を有してもよいN，N-ジアルキルカルバモイル基を示す。)  
である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

16. 式(1)中、基 $Q^3$ が



(基中、 $Q^5$ は炭素数4のアルキレン基を示し、 $R^3$ は水素原子を示し、 $R^4$ はN，N-ジメチルカルバモイル基を示す。)である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

17. 一般式(1)



(式中、 $R^1$ および $R^2$ は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

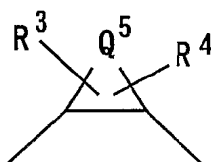
$Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^2$ は、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～



7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>3</sup>は、下記の基



(基中、Q<sup>5</sup>は基—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CH<sub>2</sub>—A—CH<sub>2</sub>—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(基中、mおよびnは各々独立して0、1～3の整数を示し、Aは酸素原子、窒素原子、硫黄原子、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—NH—、—O—NH—、—NH—NH—、—S—NH—、—SO—NH—または—SO<sub>2</sub>—NH—を示す。))を示し；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、Q<sup>5</sup>を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N—アルキルアミノアルキル基、N，N—ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN—アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N—ジアルキルカルバモイル基、N—アルケニルカルバモイル基、N—アルケニルカルバモイルアルキル基、N—アルケニル—N—アルキルカルバモイル基、N—アルケニル—N—アルキルカルバモイルアルキル基、N—アルコキシカルバモイル基、N—アルキル—N—アルコキシカルバモイル基、N—アルコキシカルバモイルアルキル基、N—アルキル—N—ア

ルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN,N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N,N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキシ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N,N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN,N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN,N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基またはアルキルスルホニルアシル基を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し；

Q<sup>4</sup>は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

T<sup>0</sup>は、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し；

T<sup>1</sup>は、カルボニル基、スルホニル基またはチオカルボニル基を示す。)で表される請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

18. Q<sup>1</sup>が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基であり、Q<sup>2</sup>が、単結合である請求項17記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

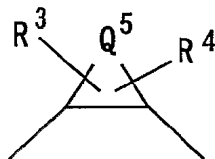
19. Q<sup>1</sup>が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、

置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基である請求項17または18記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

20.  $Q^1$ 上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル $C_1-C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_6$ アルキル基、カルボキシル基、 $C_2-C_6$ カルボキシアルキル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、 $C_2-C_6$ アルケニル基、 $C_2-C_6$ アルキニル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基、アミノ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルカノイル基、 $C_1-C_6$ アルカノイルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、カルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルカルバモイル基、N, N-ジ( $C_1-C_6$ アルキル)カルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5～

6員の複素環式基、5～6員の複素環式基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基および5～6員の複素環式基-アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基から選ばれる1～3個である請求項17～19のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

21. Q<sup>3</sup>が、



(基中、Q<sup>5</sup>は基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-A-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(基中、mおよびnは各々独立して0または1を示し、Aは前記に同じ。)を示し、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボ

ニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基またはアルキルスルホニルアシル基を示す。)である請求項17~20のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

22.  $Q^4$ が、基 $Q^4$ が置換基を有することもあるナフチル基、置換基を有することもあるアントリル基、置換基を有することもあるフェナントリル基、置換基を有することもあるスチリル基、置換基を有することもあるフェニルエチニル基、置換基を有することもあるチエニルエテニル基、置換基を有することもあるピリジリエテニル基、置換基を有することもあるインデニル基、置換基を有することもあるインダニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチル基、置換基を有することもあるベンゾフリル基、置換基を有することもあるイソベンゾフリル基、置換基を有することもあるベンゾチエニル基、置換基を有することもあるインドリル基、置換基を有することもあるインドリニル基、置換基を有することもあるイソインドリル基、置換基を有することもあるイソインドリニル基、置換基を有することもあるインダゾリル基、置換基を有することもあるキノリル基、置換基を有することもあるジヒドロキノリル基、置換基を有することもある4-オキソ-ジヒドロキノリル基(ジヒドロキノリン-4-オン)、置換基を有することもあるテトラヒドロキノリル基、置換基を有することもあるイソキノリル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロイソキノリル基、置換基を有することもあるクロメニル基、置換基を有することもあるクロマニル基、置換基を有することもあるイソクロマニル基、置換基を有することもある4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある3, 4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある4H-キノリジニル基、置換基を有することもあるキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるキノキサリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキノキサリニル基、置換基を有することもあるシンノリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもあるインドリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロインドリジニル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイミダゾリル基、置換基を有することもあるナフチリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチリジニル基、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基

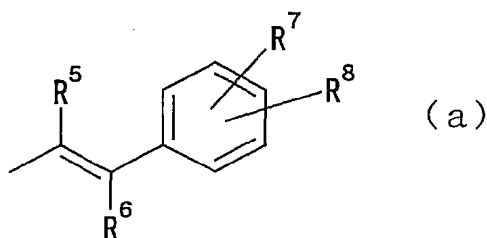
を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるチエノピロリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもある4-オキソーテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、置換基を有することもあるシクロペンタピラニル基、置換基を有することもあるチエノフラニル基、置換基を有することもあるフロピラニル基、置換基を有することもあるピリドオキサジニル基、置換基を有することもあるピラゾロオキサゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾチアゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるピラジノピリダジニル基、置換基を有することもあるベンズイソキノリル基、置換基を有することもあるフロシンノリル基、置換基を有することもあるピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、置換基を有することもあるイミダゾトリアジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるベンゾオキセピニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾジアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるチエ



ノジアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基から選ばれる基である請求項17～21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

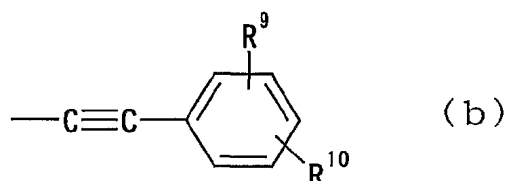
23.  $Q^4$ 上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アシル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基および5～6員の含窒素複素環式基から選ばれる1～3個である請求項17～21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

24.  $Q^4$ が、

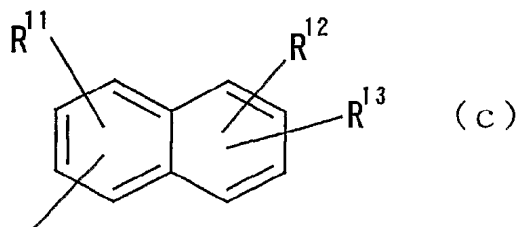


(基中、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アル

キル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、 $R^7$ および $R^8$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。）、

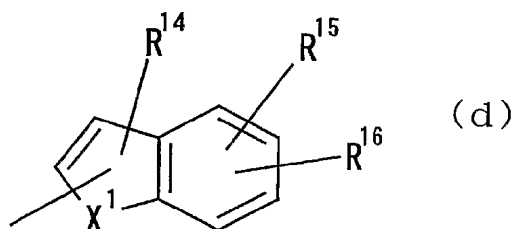


(基中、 $R^9$ および $R^{10}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、

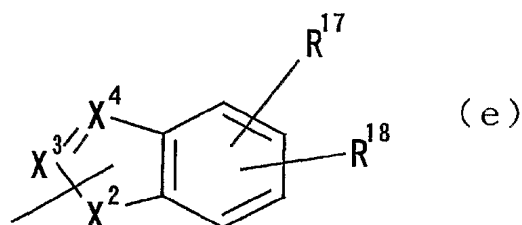


(基中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル

基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。）、

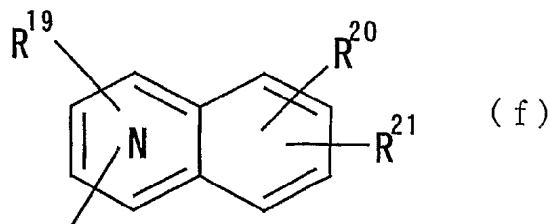


(基中、 $X^1$ は、 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $NH$ 、 $NOH$ 、 $N$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、

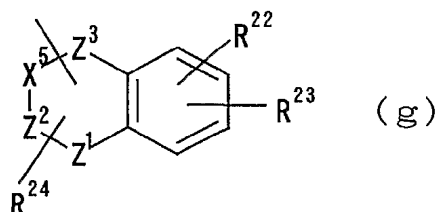


(基中、 $X^2$ は、 $NH$ 、 $N$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $X^3$ は $N$ 、 $C$ または $CH$ を示し、 $X^4$ は $N$ 、 $C$ または $CH$ を示し、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。ただし、 $X^3$ および $X^4$ が $C$ と $CH$ の組合せの場合およびともに $C$ または $C$

Hである場合を除く。）、

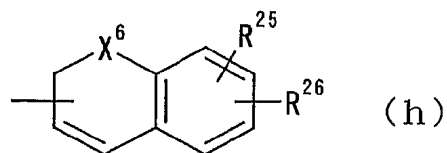


(基中、NはR<sup>19</sup>が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、

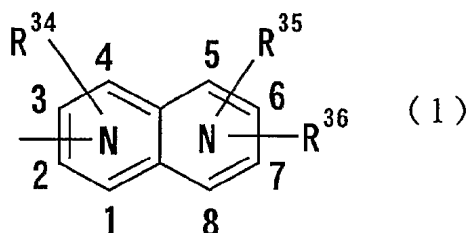


(基中、X<sup>5</sup>はCH<sub>2</sub>、CH、NまたはNHを示し、Z<sup>1</sup>はN、NHまたはOを示し、Z<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>、CH、CまたはNを示し、Z<sup>3</sup>はCH<sub>2</sub>、CH、S、SO<sub>2</sub>またはC=Oを示し、X<sup>5</sup>-Z<sup>2</sup>はX<sup>5</sup>とZ<sup>2</sup>が単結合または二重結合で結合していることを示し、R<sup>22</sup>およびR<sup>23</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、R<sup>24</sup>は水素原子またはア

ルキル基を示す。）、

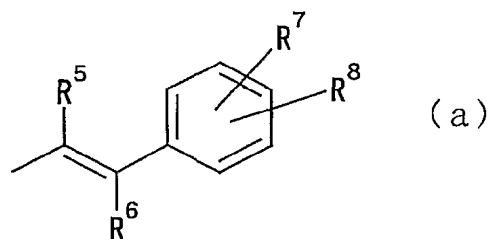


(基中、 $X^6$ はOまたはSを示し、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、または、

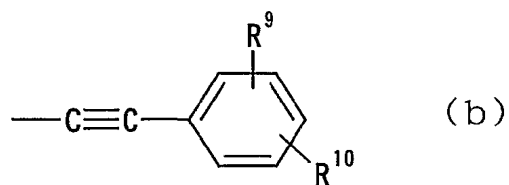


(基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ および $R^{36}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)である請求項17～21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

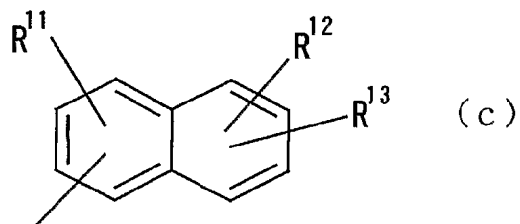
25.  $Q^4$ が、



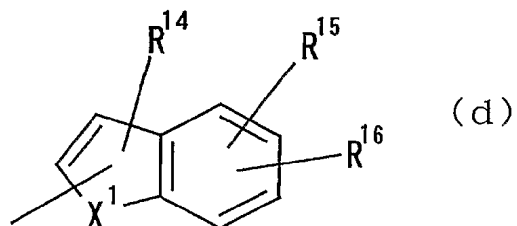
(基中、 $R^5$ および $R^6$ は各々独立して水素原子またはアルキル基を示し、 $R^7$ は水素原子を示し、 $R^8$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、



(基中、 $R^9$ は水素原子を示し、 $R^{10}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、

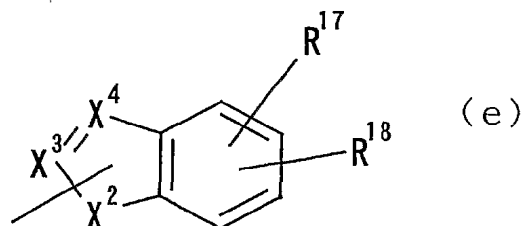


(基中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はいずれも水素原子を示し、 $R^{13}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、

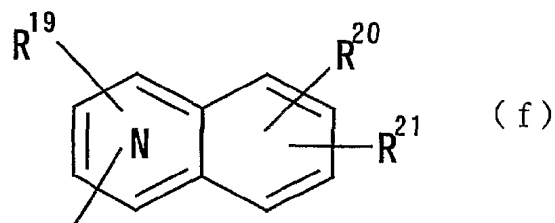


(基中、 $X^1$ は、NH、NOH、N、OまたはSを示し、 $R^{14}$ は水素原子、ハロゲン原子、アシル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモ

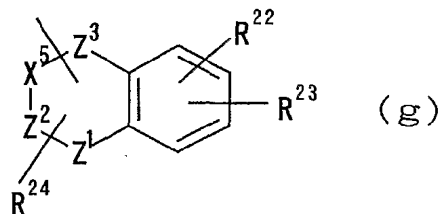
イル基またはアルキル基を示し、 $R^{15}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{16}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。）、



(基中、 $X^2$ は、NH、OまたはSを示し、 $X^3$ はN、CまたはCHを示し、 $X^4$ はN、CまたはCHを示し、 $R^{17}$ は水素原子を示し、 $R^{18}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。ただし、 $X^3$ および $X^4$ がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。)、

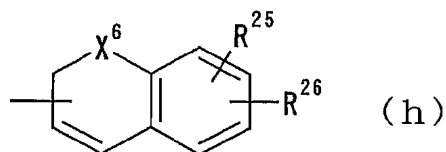


(基中、Nは $R^{19}$ が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 $R^{19}$ および $R^{20}$ はいずれも水素原子を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基を示す。)、

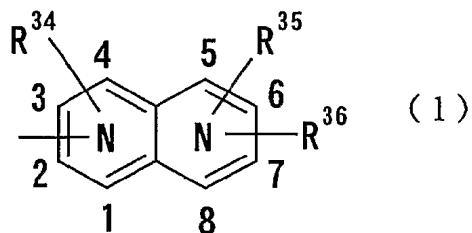


(基中、 $X^5$ はCH<sub>2</sub>、CH、NまたはNHを示し、 $Z^1$ はN、NHまたはOを示し、 $Z^2$ はCH<sub>2</sub>、CH、CまたはNを示し、 $Z^3$ はCH<sub>2</sub>、CH、S、SO<sub>2</sub>またはC=Oを示し、 $X^5-Z^2$ は $X^5$ と $Z^2$ が単結合または二重結合で結合していることを示し、

R<sup>22</sup>は水素原子を示し、R<sup>23</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示し、R<sup>24</sup>は水素原子を示す。）、



(基中、X<sup>6</sup>はOを示し、R<sup>25</sup>は水素原子を示し、R<sup>26</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、または



(基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、R<sup>34</sup>は水素原子またはハロゲン原子を示し、R<sup>35</sup>は水素原子またはハロゲン原子を示し、R<sup>36</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)である請求項17～21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

26. Q<sup>4</sup>が、4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-エチニルスチリル基、4-クロロフェニル-エチニル基、4-フルオロフェニル-エチニル基、4-ブロモフェニル-エチニル基、4-エチニルフェニル-エチニル基、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブロモ-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基、5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-

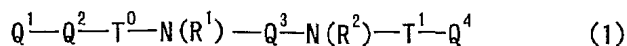


クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-ブロモ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-プロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-プロモベンゾチオフェン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-プロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-プロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-プロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイ

ミダゾール-2-イル基、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンノリン-3-イル基、7-フルオロシンノリン-3-イル基、7-ブロモシンノリン-3-イル基、7-エチニルシンノリン-3-イル基、7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-クロメン-3-イル基、6-クロロ-1, 4-ジヒドロキノリン-4-オン-2-イル基、6-フルオロ-1, 4-ジヒドロキノリン-4-オン-2-イル基、6-ブロモ-1, 4-ジヒドロキノリン-4-オン-2-イル基、6-エチニル-1, 4-ジヒドロキノリン-4-オン-2-イル基、6-クロロ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-4-オン-2-イル基、6-フルオロ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-4-オン-2-イル基、6-ブロモ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-4-オン-2-イル基、6-エチニル-1, 4-ジヒドロキナゾリン-4-オン-2-イル基、2-クロロ-チエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基、2-フルオロ-チエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基、2-ブロモ-チエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基または2-エチニル-チエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基である請求項17~21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

27.  $T^1$ が、カルボニル基である請求項17~26のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

28. 一般式(1)



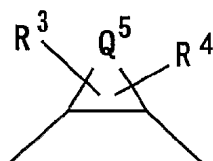
(式中、 $R^1$ および $R^2$ は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはア

ルコキシ基を示し；

Q<sup>1</sup>は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>2</sup>は、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>3</sup>は、下記の基



(基中、Q<sup>5</sup>は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CH<sub>2</sub>—A—CH<sub>2</sub>—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(基中、mおよびnは各々独立して0、1～3の整数を示し、Aは酸素原子、窒素原子、硫黄原子、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—NH—、—O—NH—、—NH—NH—、—S—NH—、—SO—NH—または—SO<sub>2</sub>—NH—を示す。)を示し；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、Q<sup>5</sup>を含む環上の炭素原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N—アルキルアミノアルキル基、N,N—ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アル

コキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキル

スルホニル基、ヒドロキシアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基またはアルキルスルホニルアシル基を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し;

Q<sup>4</sup>は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリーラルケニル基、置換基を有することもあるアリーラルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリーラルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し;

T<sup>0</sup>は、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し;

T<sup>1</sup>は、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-, 基-C(=S)-C(=O)-N(R')-, 基-C(=O)-C(=S)-N(R')-, 基-C(=S)-C(=S)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>1</sup>-N(R'')-(基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、R''は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-NH-, 基-C(=S)-NH-, 基-C(=O)-NH-NH-, 基-C(=O)-A<sup>2</sup>-C(=O)- (基中、A<sup>2</sup>は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>3</sup>-C(=O)-NH-(基中、A<sup>3</sup>は炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)-, 基-C(=S)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)- (基中、R<sup>a</sup>は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、R<sup>b</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-N=N-, 基-C(=S)-N=N-またはチオカ

ルボニル基を示す。)で表される請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

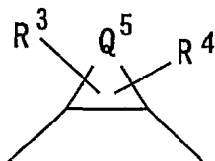
29.  $Q^1$ が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基であり、 $Q^2$ が、単結合である請求項28記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

30.  $Q^1$ が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有するこ

ともあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基である請求項28または29に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

31.  $Q^1$ 上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル $C_1-C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_6$ アルキル基、カルボキシル基、 $C_2-C_6$ カルボキシアルキル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、 $C_2-C_6$ アルケニル基、 $C_2-C_6$ アルキニル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基、アミノ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルカノイル基、 $C_1-C_6$ アルカノイルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、カルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルカルバモイル基、N, N-ジ( $C_1-C_6$ アルキル)カルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5~6員の複素環式基、5~6員の複素環式基- $C_1-C_4$ アルキル基および5~6員の複素環式基-アミノ- $C_1-C_4$ アルキル基から選ばれる1~3個である請求項28~30のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

32.  $Q^3$ が、

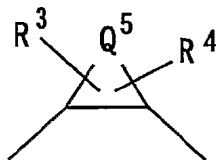


(基中、 $Q^5$ は炭素数3～6のアルキレン基または基— $(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0または1を示し、 $A$ は前記に同じ。)を示し、 $R^3$ および $R^4$ は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、 $N$ -アルキルアミノアルキル基、 $N$ ,  $N$ -ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ -アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ ,  $N$ -ジアルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルキル- $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルコキシカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルキル- $N$ -アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、 $N$ -アルキルカルバモイルオキシアルキル基、 $N$ ,  $N$ -ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ -アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ ,  $N$ -ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスル



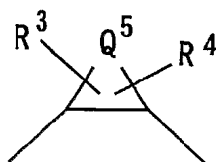
ホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲノアシル基、N，N－ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N，N－ジアルキルカルバモイルアシル基、N，N－ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基またはアルキルスルホニルアシル基を示す。)である請求項28～31のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN－オキシド。

### 33. Q<sup>3</sup>が



(基中、Q<sup>5</sup>は炭素数4のアルキレン基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子を示し、R<sup>4</sup>はアルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイル基を示す。)である請求項28～31のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN－オキシド。

### 34. Q<sup>3</sup>が



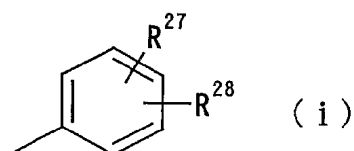
(基中、Q<sup>5</sup>は炭素数4のアルキレン基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子を示し、R<sup>4</sup>はN，N－ジメチルカルバモイル基を示す。)である請求項28～31のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN－オキシド。

### 35. Q<sup>4</sup>が置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもある

ピリジル基、置換基を有することもあるピリダジニル基、置換基を有することもあるフリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することもあるピロリル基、置換基を有することもあるチアゾリル基、置換基を有することもあるオキサゾリル基、置換基を有することもあるピリミジニル基および置換基を有することもあるテトラゾリル基から選ばれる基である請求項 28～34 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N-オキシド。

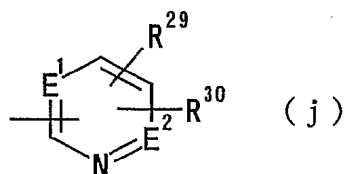
36.  $Q^4$ 上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アシル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルコキシ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2～6 のアルケニル基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2～6 のアルキニル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2～6 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基および 5～6 員の含窒素複素環式基から選ばれる 1～3 個である請求項 28～35 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物または N-オキシド。

37.  $Q^4$ が、

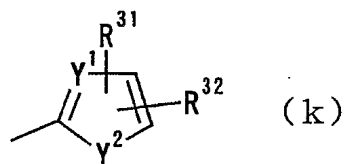


(基中、 $R^{27}$ および $R^{28}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノ

アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、

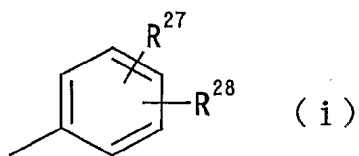


(基中、E<sup>1</sup>及びE<sup>2</sup>は、それぞれ独立してNまたはCHを示し、R<sup>29</sup>およびR<sup>30</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、または

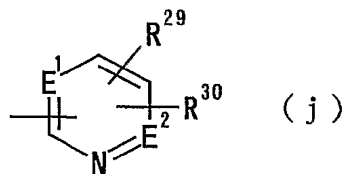


(基中、Y<sup>1</sup>はCHまたはNを示し、Y<sup>2</sup>は、-N(R<sup>33</sup>)- (基中、R<sup>33</sup>は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。)、OまたはSを示し、R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)である請求項28～34のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

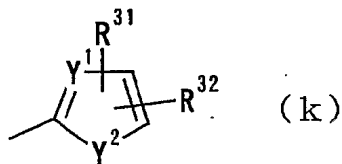
38. Q<sup>4</sup>が、



(基中、R<sup>27</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を示し、R<sup>28</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、



(基中、E<sup>1</sup>およびE<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、NまたはCHを示し、R<sup>29</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を示し、R<sup>30</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、または



(基中、Y<sup>1</sup>はCHまたはNを示し、Y<sup>2</sup>は、-N(R<sup>33</sup>)- (基中、R<sup>33</sup>は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。)、OまたはSを示し、R<sup>31</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を示し、R<sup>32</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)である請求項28～34のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

39. 4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-エチニルフェニル基、3-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-ブロモフェニル基、3-エチニルフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-2-フルオロフ

エニル基、2-ブロモ-4-フルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、  
 2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、4-クロロ-3-  
 -メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、4-ブロモ-3-  
 -メチルフェニル基、4-クロロ-2-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メ  
 チルフェニル基、4-ブロモ-2-メチルフェニル基、3, 4-ジクロロフェニ  
 ル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、2-ピリ  
 ジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-  
 フルオロ-2-ピリジル基、4-ブロモ-2-ピリジル基、4-エチニル-2-  
 ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-  
 -ブロモ-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-  
 ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、5-  
 -エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-  
 -クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-  
 フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-エチニル-3-  
 ピリジル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニ  
 ル基、6-ブロモ-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基、  
 5-クロロ-2-チアゾリル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ  
 -2-チアゾリル基または5-エチニル-2-チアゾリル基である請求項28～  
 34のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの  
 N-オキシド。

40.  $T^1$ が、基-C(=O)-(=O)-N(R')-、基-C(=S)-  
 (=O)-N(R')-、基-C(=O)-(=S)-N(R')-または基-  
 C(=S)-C(=S)-N(R')-である請求項28～39のいずれか1項  
 に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

41. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒  
 和物またはそれらのN-オキシドを含有する医薬。

42. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒  
 和物またはそれらのN-オキシドを含有する活性化血液凝固第X因子阻害剤。

43. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する血液凝固抑制剤。

44. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する血栓または塞栓の予防および／または治療剤。

45. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および／または治療剤。

46. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドおよび薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

47. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、医薬製造のための使用。

48. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、活性化血液凝固第X因子阻害剤製造のための使用。

49. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、血液凝固抑制剤製造のための使用。

50. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、血栓または塞栓の予防および／または治療剤製造のための使用。

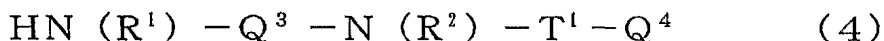
51. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反

応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および／または治療剤製造のための使用。

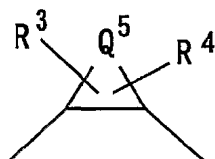
52. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの有効量を投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法。

53. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの有効量を投与することを特徴とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の処置方法。

54. 下記の一般式（4）

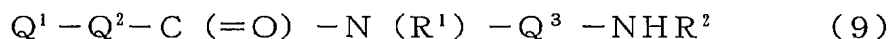


（式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{T}^1$ は、請求項1記載のものを示し、 $\text{Q}^3$ は、下記の基

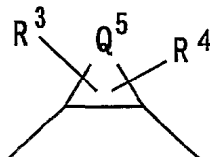


（基中、 $\text{Q}^5$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は請求項1記載のものを示す。）を示し、 $\text{Q}^4$ は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示す。）で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

55. 下記の一般式（9）

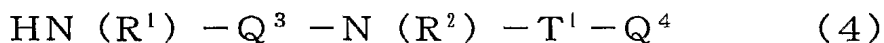


(式中、 $Q^2$ 、 $R^1$ および $R^2$ は、請求項1記載のものを示し、 $Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、 $Q^3$ は、下記の基

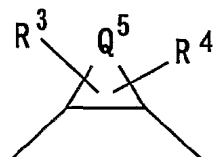


(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項1記載のものを示す。)を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

56. 下記の一般式(4)



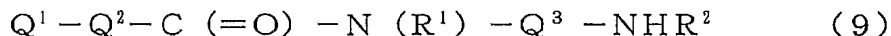
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $T^1$ は、請求項17記載のものを示し、 $Q^3$ は、下記の基



(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項17記載のものを示す。)を示し、 $Q^4$ は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

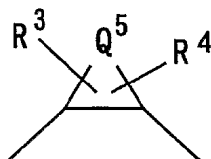
57. 下記の一般式(9)





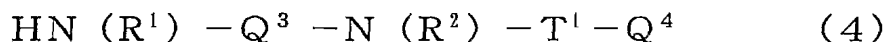
(式中、 $Q^2$ 、 $R^1$ および $R^2$ は、請求項17記載のものを示し、 $Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、

$Q^3$ は、下記の基

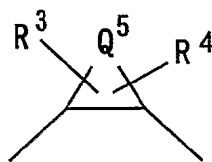


(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項17記載のものを示す。)を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

58. 下記の一般式(4)

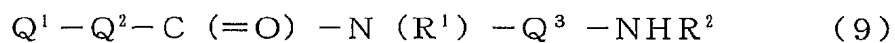


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $T^1$ は、請求項28記載のものを示し、 $Q^3$ は、下記の基



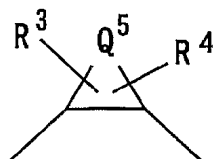
(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項28記載のものを示す。)を示し、 $Q^4$ は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

59. 下記の一般式(9)



(式中、 $Q^2$ 、 $R^1$ および $R^2$ は、請求項28記載のものを示し、 $Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、

$Q^3$ は、下記の基



(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項28記載のものを示す。)を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02683

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D209/42, 213/75, 217/26, 401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, C07D519/00, C07C233/56, 237/24, A61K31/428, 429, 437, 44, 4439, 444,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D209/42, 213/75, 217/26, 401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, C07D519/00, C07C233/56, 237/24, A61K31/428, 429, 437, 44, 4439, 444,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01/74774 A1 (Daiichi Pharm. Co., Ltd.), 05 April, 2001 (05.04.01), (Family: none)	1-51, 54-59
A	WO 00/9480 A1 (Daiichi Pharm. Co., Ltd.), 24 February, 2000 (24.02.00), (Family: none)	1-51, 54-59
X	WO 00/64902 A2 (Chirotech Technology Ltd.), 02 November, 2000 (02.11.00), RN=174810-09-4 etc. & US 6313320 B1	1, 2, 7, 10, 12-14, 17, 18, 21, 22, 27-29, 32, 35
X	EP 947510 A1 (BASF AG.), 06 October, 1999 (06.10.99), RN=245503-34-8 & DE 19814801 A1 & JP 11-322725 A	1-4, 10, 12-14, 17, 21, 23, 27, 28, 32, 35-37

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
28 May, 2002 (28.05.02)

Date of mailing of the international search report  
11 June, 2002 (11.06.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02683

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/32225 A2 (The Board of Trustees of The Leland Stanford Junior Univ.), 01 July, 1999 (01.07.99), RN=172138-95-3 etc. & US 6130349 A & CA 2309661 A & AU 9917711 A & EP 1049537 A & JP 2001-526111 A	1-6, 9, 10, 12-14, 17, 20, 21, 23, 27, 28, 31, 32, 35-37
X	WO 97/10853 A2 (Institut Fuer Diagnostikforschung GmbH. An Der Freien Univ.), 27 March, 1997 (27.03.97), RN=188987-58-8 & CA 2232340 A & AU 9713005 A & EP 851771 A2	1, 41, 46, 47
X	J. Chromatogr., A, (1996), 724(1 and 2), pages 79 to 90 RN=176957-04-3 etc.	1-5, 7, 9, 10, 12-14, 17, 18, 20-25, 27-29, 31, 32, 35-38
X	WO 01/7440 A1 (Boehringer Ingelheim Pharm., Inc.), 01 February, 2001 (01.02.01), RN=321723-15-3 & BR 2000012666 A & NO 2002000275 A	54-59
X	WO 00/76942 A1 (Rhodia Chimie), 21 December, 2000 (21.12.00), RN=313342-14-2 etc. & FR 2795070 A & FR 2800371 A1 & EP 1185488 A1	54, 56, 58
X	WO 00/59913 A1 (Yamanouchi Pharm. Co., Ltd.), 12 October, 2000 (12.10.00), RN=299900-09-7 & CN 1271731 A & JP 2000-351782 A & EP 1167369 A1	54-59
X	WO 99/54308 A1 (Du Pont Pharm. Com.), 28 October, 1999 (28.10.99), RN=247149-06-0 & CA 2322204 A & AU 9936548 A & EP 1071668 A1 & BR 9909597 A & JP 2002-512230 A & WO 02/34721 A1	54-59
X	WO 98/57952 A1 (Sepracor Inc.), 23 December, 1998 (23.12.98), RN=218463-00-4 etc. & AU 9882586 A	54-59

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02683

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 602306 A1 (American Cyanamid Co.), 22 June, 1994 (22.06.94), RN=163881-42-3 & US 5430150 A & CN 1097192 A & AU 9350699 A & CA 2111454 A & JP 7-330733 A & FI 9305644 A & NO 9304628 A & HU 65708 A & ZA 9309432 A	54-59
X	WO 92/4017 A1 (Upjohn Co.), 19 March, 1992 (19.03.92), RN=142116-61-8 etc. & AU 9185012 A	54, 56, 58
X	WO 86/7257 A2 (Upjohn Co.), 18 December, 1986 (18.12.86), RN=108577-09-9 etc. & EP 224566 A1 & JP 63-500796 A & EP 263208 A2	54, 56, 58

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/02683

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 52, 53

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 52 and 53 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Although the compounds as set forth in claim 1 have no common (unchanged) chemical structure excluding two nitrogen atoms on the ring constituting Q3 and two nitrogen atoms bonded thereto, a very large number of compounds having such structure had been known as stated in the following documents. Thus, this chemical structure cannot be considered as an important chemical structural factor. Similarly, the compounds as set forth in claims 54 to 59 have no important chemical structural factor in common. Such being the case, the present case fails to satisfy the requirement of unity of invention.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02683

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 454, 4545, 4709, 472, 4725, 497, 501, 502, A61K31/5025, 517,  
519, 5377, A61P7/02, 9/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 454, 4545, 4709, 472, 4725, 497, 501, 502, A61K31/5025, 517,  
519, 5377, A61P7/02, 9/00

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

## Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

Since there are an extremely large number of prior art documents denying the novelty or inventive step of the inventions as set forth in claims 1 and 54 to 59, it is difficult to cite all of these documents. Therefore, typical examples thereof are presented in this international search report.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/42, 213/75, 217/26, 401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, C07D519/00, C07C233/56, 237/24, A61K31/428, 429, 437, 44, 4439, 444, 454, 4545, 4709, 472, 4725, 497, 501, 502, A61K31/5025, 517, 519, 5377, A61P7/02, 9/00</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/42, 213/75, 217/26, 401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, C07D519/00, C07C233/56, 237/24, A61K31/428, 429, 437, 44, 4439, 444, 454, 4545, 4709, 472, 4725, 497, 501, 502, A61K31/5025, 517, 519, 5377, A61P7/02, 9/00</p>											
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAPLUS, REGISTRY (STN)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 01/74774 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.) 2001.04.05 (ファミリーなし)</td> <td>1-51, 54-59</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 00/9480 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.) 2000.02.24 (ファミリーなし)</td> <td>1-51, 54-59</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	PX	WO 01/74774 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.) 2001.04.05 (ファミリーなし)	1-51, 54-59	A	WO 00/9480 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.) 2000.02.24 (ファミリーなし)	1-51, 54-59
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
PX	WO 01/74774 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.) 2001.04.05 (ファミリーなし)	1-51, 54-59									
A	WO 00/9480 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.) 2000.02.24 (ファミリーなし)	1-51, 54-59									
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>28.05.02</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>11.06.02</p>									
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>富永 保</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3490</p>									



C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/64902 A2(CHIROTECH TECHNOLOGY LIMITED.) 2000.11.02 RN=174810-09-4 etc. & US 6313320 B1	1, 2, 7, 10, 12-14, 17, 18, 21, 22, 27-29, 32, 35
X	EP 947510 A1(BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 1999.10.06 RN=245503-3 4-8 & DE 19814801 A1 & JP 11-322725 A	1-4, 10, 12-14, 17, 21, 23, 27, 28, 32, 35-37
X	WO 99/32225 A2(THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIV.) 1999.07.01 RN=172138-95-3 etc. & US 6130349 A & CA 2309661 A & AU 9917711 A & EP 1049537 A & JP 2001-526111 A	1-6, 9, 10, 12-14, 17, 20, 21, 23, 27, 28, 31, 32, 35-37
X	WO 97/10853 A2(INSTITUT FUER DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH AN DER FREIEN UNIV.) 1997.03.27 RN=188987-58-8 & CA 2232340 A & AU 9713005 A & EP 851771 A2	1, 41, 46, 47
X	J. Chromatogr., A, (1996), 724(1 and 2), p. 79-90 RN=176957-04-3 etc.	1-5, 7, 9, 10, 12-14, 17, 18, 20-25, 27-29, 31, 32, 35-38
X	WO 01/7440 A1(BOEHRINGER INGELHEIM PHARM., INC.) 2001.02.01 RN=321723-15-3 & BR 2000012666 A & NO 2002000275 A	54-59
X	WO 00/76942 A1(RHODIA CHIMIE) 2000.12.21 RN=313342-14-2 etc. & FR 2795070 A & FR 2800371 A1 & EP 1185488 A1	54, 56, 58
X	WO 00/59913 A1(YAMANOUCHI PHARM. CO., LTD.) 2000.10.12 RN=2999 00-09-7 & CN 1271731 A & JP 2000-351782 A & EP 1167369 A1	54-59
X	WO 99/54308 A1(DU PONT PHARM. COM.) 1999.10.28 RN=247149-06-0 & CA 2322204 A & AU 9936548 A & EP 1071668 A1 & BR 9909597 A & JP 2002-512230 A & WO 02/34721 A1	54-59

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 98/57952 A1(SEPRACOR INC.) 1998.12.23 RN=218463-00-4 etc. & AU 9882586 A	54-59
X	EP 602306 A1(AMERICAN CYANAMID CO.) 1994. 06.22 RN=163881-42 -3 & US 5430150 A & CN 1097192 A & AU 9350699 A & CA 2111454 A & JP 7-330733 A & FI 9305644 A & NO 9304628 A & HU 65708 A & ZA 9309432 A	54-59
X	WO 92/4017 A1(UPJOHN CO.) 1992.03.19 RN=142116-61-8 etc. & AU 9185012 A	54, 56, 58
X	WO 86/7257 A2(UPJHON CO.) 1986.12.18 RN=108577-09-9 etc. & EP 224566 A1 & JP 63-500796 A & EP 263208 A2	54, 56, 58

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5 2, 5 3 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 5 2, 5 3 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1 に記載された化合物は、Q3 を構成する環上の 2 の窒素とそれに結合する 2 つの窒素しか共通の (不変の) 化学構造を有しないが、下記各刊行物に記載されるようにかかる化学構造を有する化合物は極めて多数知られており、そのような化学構造が重要な化学構造要素であるとは認められない。また、同様に、請求の範囲 5 4 - 5 9 に記載された化合物とも重要な化学構造要素を共有するものではない。  
したがって、本出願は単一性を有しない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲1, 54-59に記載された発明の新規性・進歩性を否定する先行技術文献は、上記のもの他極めて多数存在し、それらを全て掲げるのは困難であるから、この国際調査報告ではそのうちの代表的なもののみを記載した。